

Análisis comparativo entre insulinas humanas y análogos

Sumario

- 1 Objetivos del tratamiento y variables de medida. 2 Evolución del consumo de insulinas en los últimos años. 3 Análogos de acción rápida. 4 Análogos de acción prolongada. 5 Análogos en mezclas bifásicas. 6 Recomendaciones generales de análogos.

Presentación

Para profundizar en el amplio mundo de las insulinas, y en conexión con un boletín previo: "Insulinas: clasificación y usos", se ha elaborado este Sacylite que expone la evidencia existente sobre la seguridad y eficacia comparada entre las nuevas insulinas (análogos) y las insulinas humanas.

En la actualidad se dispone de muchos tipos de insulinas. Según las características farmacocinéticas se pueden clasificar en acción rápida, intermedia, prolongada y mezclas de insulina rápida e intermedia. Por otro lado, dentro de un mismo tipo de insulina, **hay diferencias a nivel estructural**: algunas tienen la misma estructura que la **insulina humana**; otras son el resultado de modificaciones de la misma y se llaman **análogos de insulina**. En el pasado, había insulinas de origen porcino, actualmente todas son de origen ADN recombinante.

La enérgica promoción de los análogos se ha orientado a resaltar las diferencias farmacocinéticas, que se traducen en un perfil de acción que intenta imitar la secreción de insulina endógena. **En general, los análogos de insulina consiguen glucemias más estables, pero en muchos casos ésto no se traduce en mejores cifras de hemoglobina glucosilada, ni en una reducción de las complicaciones a largo plazo.** Por ello, es importante analizar a fondo los resultados de los estudios, y valorar sólo aquellos con relevancia clínica.

El consumo de insulinas humanas se ha visto desplazado en gran medida por estas nuevas insulinas. De hecho el porcentaje de dosis diarias definidas (DDD) de análogos dispensadas en el sistema público en Castilla y León en los últimos 7 años ha pasado de un 5% en el año 2000 a un 42% en el 2006.

Resumen

En ausencia de estudios de larga duración que permitan valorar las complicaciones a largo plazo de la diabetes, se utilizan variables intermedias, como el control glucémico, que miden la eficacia de los tratamientos para la Diabetes Mellitus (DM). La **hemoglobina glicosilada (Hb A_{1c}) se ha considerado el mejor parámetro de medida del control glucémico**, y por tanto la variable principal de los estudios. La incidencia de hipoglucemias y otros parámetros se han utilizado como variables secundarias.

Los **análogos de insulina de acción rápida** (insulinas (I.) aspart y lispro) se han comparado con la I. humana (regular) y no presentan ninguna diferencia significativa en **DM 2**, ni en el control glucémico ni en la incidencia de hipoglucemias totales. En **DM 1**, no se han demostrado diferencias relevantes en la reducción de la Hb A_{1c} y sí cierta diferencia en la incidencia de hipoglucemias graves a favor de los análogos frente a la insulina humana.

Según el **Instituto Británico para la Excelencia Clínica (NICE)**, los análogos de insulina de acción rápida en DM 1 se consideran una alternativa a la insulina humana sólo en las siguientes situaciones:

- Pacientes para los que los episodios de hipoglucemia supongan un problema.
- Aquellos a los que comer algo entre las comidas para mantener el control de glucemias les resulte difícil.

Los **análogos de insulina de acción prolongada** (I. glargina y detemir) se han comparado con la insulina de acción intermedia (I. NPH).

- En **DM 1** los análogos proporcionan un control glucémico (Hb A_{1c}) similar, aunque con menor incidencia de hipoglucemias menores.
- En **DM 2** los análogos proporcionan un control glucémico similar a la insulina humana. Se observó una menor incidencia de hipoglucemias con I. glargina pero no con I. detemir.

En general, los análogos de insulina de acción prolongada presentan pequeñas ventajas clínicas sólo en pacientes con DM 1 y episodios de hipoglucemias.

Las **mezclas de análogos de insulina** (aspart/aspart-protamina y lispro/lispro-protamina) producen un control glucémico y una incidencia de hipoglucemias similar a las mezclas bifásicas de insulinas humanas.

Las escasas diferencias en la eficacia entre los análogos y la insulina humana, la ausencia de datos de seguridad a largo plazo y el coste superior de los análogos, son razones que justifican un uso selectivo de dicho grupo de fármacos.

En pacientes con un buen control glucémico y sin hipoglucemias nocturnas, no se han encontrado evidencias que expliquen el cambio de tratamiento de insulinas humanas a análogos de insulina.

1 Objetivos del tratamiento y variables a medida

El objetivo final del tratamiento en los pacientes con DM es limitar la progresión de la enfermedad, al reducir las complicaciones micro y macrovasculares. Este objetivo sólo se puede valorar en ensayos clínicos controlados de larga duración. Por ello, para medir el efecto de los tratamientos a corto plazo, se utilizan variables intermedias que reflejen la evolución de la enfermedad, y que sufran cambios detectables en periodos cortos de tiempo¹:

1. El control glucémico, medido como variaciones de la hemoglobina glicosilada (Hb A_{1c}), se ha considerado la variable intermedia más adecuada. La Hb A_{1c} informa de las glucemias de las últimas 8-12 semanas. Los dos estudios a largo plazo más importantes en diabetes, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)² y UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)³ en pacientes con DM 1 y DM 2 respectivamente, concluyen que un adecuado control glucémico en dichos pacientes reduce la incidencia de complicaciones a largo plazo, retrasa la progresión de nefropatía, retinopatía diabética y reduce las complicaciones microvasculares y neuropáticas de la diabetes (grado de recomendación A)⁴. El nivel óptimo de Hb A_{1c} varía según las recomendaciones consultadas y oscila entre 6.5 y 7% 4,5.

2. La incidencia de hipoglucemias es un adecuado objetivo secundario. Los estudios que la evalúan deben informar detalladamente sobre la incidencia, analizada en función de la edad, el tiempo del episodio respecto a la exposición al fármaco, el grado de severidad de la hipoglucemia... Las hipoglucemias severas, aquellas en las que el paciente requiere la administración de glucosa o glucagón y la ayuda de terceras personas, son un gran obstáculo para los pacientes diabéticos a la hora de alcanzar el control glucémico. En DM 2, los episodios de hipoglucemia asociados con disfunciones del sistema nervioso central (SNC) son poco frecuentes.

3. Otras variables que se pueden medir como objetivos secundarios son cambios en la glucemia plasmática basal (FPG), o el área bajo la curva (AUC) de la glucemia. Los niveles de lípidos, y el peso corporal se deben documentar como un efecto a largo plazo. Una reducción en la insulinemia en pacientes tratados con antidiabéticos orales (ADOS) o una reducción de la dosis de insulina en pacientes con DM 2, no se consideran en si mismo medidas de eficacia, a no ser que se acompañen de una evolución favorable de la Hb A_{1c}.

2 Evolución del consumo de insulinas en los últimos años

La aparición en el mercado de los análogos de insulina (a finales de los 90 los análogos rápidos y a partir del 2003 los análogos de acción prolongada), ha venido acompañada de una enérgica promoción comercial por parte de las compañías farmacéuticas. El consumo de insulinas humanas se ha visto desplazado en gran medida por estas nuevas insulinas.

Como se observa en la figura 1, el número de dosis diarias definidas

(DDD) dispensadas en el sistema público en Castilla y León en los últimos 7 años ha variado; el porcentaje de análogos dispensados ha pasado de un 5% en el año 2000 a un 42% en el 2006. Por otro lado, en la figura 2 se observa que el desplazamiento de consumo ha conllevado un aumento del importe, ya que los análogos de insulina son entre 1.5 y 3 veces más caros que la insulina humana; en el 2006, los análogos prescritos suponen un 57% del importe de este grupo.

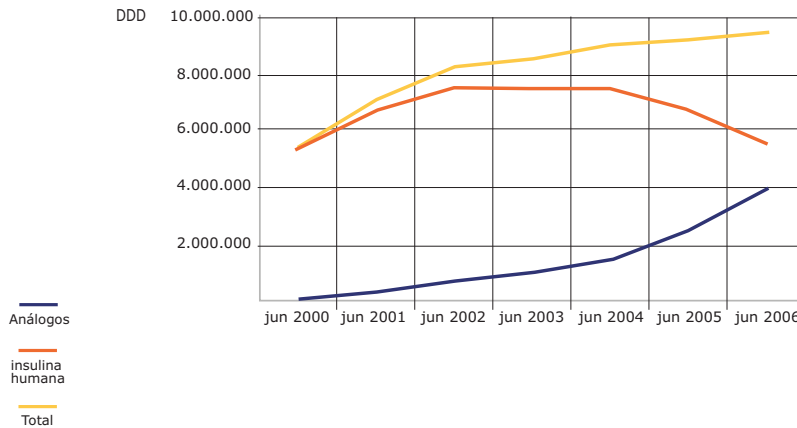


Figura 1. Evolución del consumo de insulinas en DDD. Fuente: Concylla, Agosto 2006.

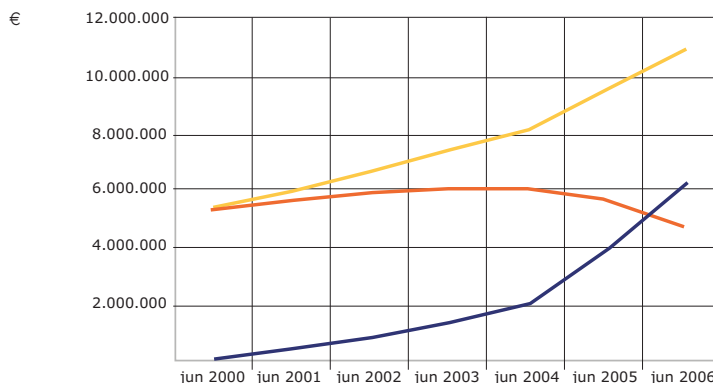


Figura 2. Evolución del consumo de insulinas en importe (€). Fuente: Concylla, Agosto 2006.

3 Análogos de acción rápida

Los análogos de insulina de acción rápida, I. aspart e I. lispro, se utilizan en las mismas situaciones que la insulina humana de acción rápida en el tratamiento de la DM 1 y DM 2⁶. Se caracterizan por un inicio de acción rápido y una duración corta; por ello, se pueden administrar en bolos junto con las comidas⁷.

Para el año 2007 se prevee la comercialización de una nueva insulina de acción rápida; I. glulisina, con características similares a las ya disponibles.

La eficacia y seguridad de dichos análogos se ha valorado en comparación con la insulina humana de acción rápida, tanto en DM 1 como en DM 2.

EFICACIA

DM 1

Control Glucémico

- Un **metaanálisis⁸ de 49 ensayos** con una duración media de 3,6 meses valora los análogos de insulina frente a la insulina humana rápida en 8274 pacientes, 75% de ellos con DM1, y muestra una **ligera mejoría del control glucémico** a favor de los análogos de insulina, medida como diferencia de medias ponderadas de Hb A_{1c} (DMP) cuantificada en -0,1% (IC 95%: -0,2 % a -0,1%). Esta mejoría se observa en los pacientes que utilizaron la **insulina en infusión continua**; en los pacientes tratados con insulina rápida en la forma habitual, en bolos, no se observaron diferencias en el control glucémico. Por otro lado, es importante destacar que en el análisis de sensibilidad, los ensayos con una mayor calidad no mostraron una mejoría del control glucémico para los análogos de insulina, en contraposición con los ensayos de calidad inferior.

En el análisis de poblaciones especiales: niños, adolescentes y embarazadas, no se encontraron diferencias entre los análogos y la insulina rápida en el control glucémico.

- Otro **metaanálisis⁹ de ocho ensayos clínicos** con 2576 pacientes con DM 1 **no detecta diferencias en cuanto al control glucémico (HbA_{1c})**.

- **Varios ensayos clínicos** aleatorizados con un elevado número de pacientes¹⁰⁻¹² han encontrado **ligeras diferencias en el control glucémico** entre la I. aspart y la I. regular, ambas administradas en bolos y asociadas con insulina basal (I. NPH).

Hipoglucemia

- **No se encontraron diferencias significativas** en la incidencia de **hipoglucemias totales** en el metaanálisis⁸. Parece que los análogos **reducen la incidencia de hipoglucemias graves** en comparación con la insulina regular (mediana de hipoglucemias graves anuales por cada 100 personas 21,8 vs 46,1), pero este resultado es difícil de interpretar ya que no se aporta la significación estadística ni clínica del dato, y no hay homogeneidad en cuanto a la definición de hipoglucemia grave en los estudios.

- El otro metaanálisis⁹ detectó **diferencias en el número de hipoglucemias graves** a favor de los análogos (102 vs 131 p=0.024).

- Ensayos con pacientes en tratamiento con insulina aspart^{10,12,13} **no mostraron diferencias en las hipoglucemias totales**. Se detectó una

menor incidencia de hipoglucemias nocturnas con insulina aspart en dos estudios^{11,13}.

DM 2

- **No se encontraron diferencias en el control glucémico** entre los análogos de insulina y la insulina humana rápida ni en el metaanálisis de 49 estudios⁸, ni en ensayos con elevado número de pacientes^{14,15}.

- **No se encontraron diferencias** en la incidencia de **hipoglucemias totales** en el metaanálisis de 49 estudios⁸. La escasa **incidencia de hipoglucemias graves** fue **menor** en los pacientes tratados con análogos (mediana de hipoglucemias graves anuales por cada 100 personas 1.4 vs 0.3).

- Se detectó una menor incidencia de hipoglucemias totales con insulina lispro respecto a insulina humana rápida en 3 estudios^{14,15,16}, pero no en las mayores o graves.

SEGURIDAD

No existen estudios de seguridad a largo plazo realizados con análogos de insulina de acción rápida.

Parte de los estudios del metaanálisis⁸ incluyeron resultados de **efectos adversos** con ambos tratamientos y **no se encontraron diferencias** ni en el tipo ni en la frecuencia de los mismos.

Por cuestiones de seguridad y debido a los temores de los efectos potencialmente carcinogénicos y proliferativos con los análogos de insulina, es necesario realizar un seguimiento a largo plazo de una gran cantidad de pacientes en tratamiento con análogos de insulina de acción rápida. Son necesarios estudios bien diseñados en embarazadas para determinar el perfil de seguridad, tanto para la madre como para el neonato⁸.

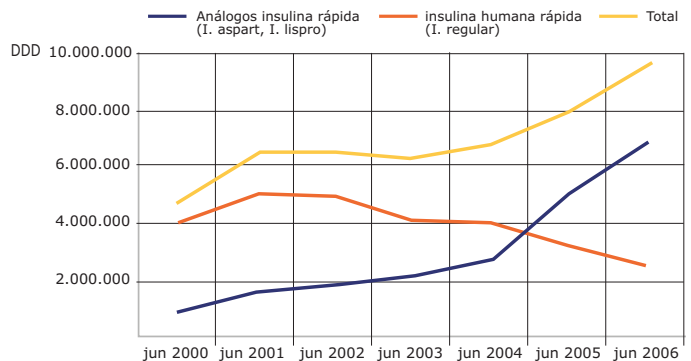


Figura 3. Evolución del consumo de insulinas rápidas en DDD. Fuente: Concylia, Agosto 2006.

Como se observa en la Figura 3, el consumo de análogos de insulina de acción rápida ha desplazado progresivamente al de insulina humana de acción rápida, de modo que en la actualidad, el consumo de análogos es mayor que el de insulina humana.

CONCLUSIONES ANÁLOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA

La diferencia observada en la HbA_{1c} entre los análogos de acción rápida, I. lispro e I. aspart y la insulina rápida humana en pacientes con DM 1 es muy reducida; se observa principalmente con la administración continua de insulina y se debe en gran parte a los estudios de baja calidad metodológica. Por todo ello, la relevancia clínica y validez de este resultado es cuestionable. En DM 2 no se han encontrado diferencias.

Reducen la incidencia de hipoglucemias graves en pacientes con DM 1 o con DM 2^{8,17}. La frecuencia de estas hipoglucemias en pacientes con DM 2 es muy baja.

Los autores del metaanálisis de 49 estudios sugieren solamente **un beneficio menor de los análogos de insulina de acción rápida en la mayoría de los pacientes**. Hasta que no se disponga de datos sobre eficacia y seguridad a largo plazo, se sugiere tener una respuesta cautelosa a su enérgica promoción.

Según el **NICE**¹⁸, los análogos de insulina de acción rápida en **DM 1** se consideran una **alternativa a la insulina humana** en las siguientes situaciones:

- Pacientes para los que los episodios de hipoglucemia supongan un problema.
- Aquellos a los que comer algo entre las comidas para mantener el control de glucemias les resulte difícil.

4 Análogos de acción prolongada

Los análogos de acción prolongada (I. glargina e I. detemir) se utilizan como insulinas basales; se administran una o dos veces al día, asociados a insulinas de acción rápida o a ADOS (sólo en el caso de I. glargina). Se caracterizan por un perfil de acción plano (pico de acción poco pronunciado). Su eficacia se ha comparado con la insulina humana de acción intermedia (I. NPH). Su coste es de 2 a 3 veces superior a la I. NPH¹⁹.

INSULINA GLARGINA

La I. glargina se ha comparado con la I. NPH en diferentes estudios, todos ellos multicéntricos, aleatorizados y abiertos, tanto en pacientes con DM 1 como con DM 2. Tiene un inicio de acción más lento, un pico menos pronunciado y una mayor duración de acción que la I. NPH²⁰.

La experiencia clínica con insulina glargina sugiere una duración de acción inferior a 24 horas. En estos casos, la administración de dos veces al día puede ser una alternativa, aunque esta hipótesis no está todavía confirmada⁵.

EFICACIA

DM 1

- La I. glargina proporciona un **control glucémico similar a la I. NPH**. Diversos estudios²¹⁻²³ con un amplio número de pacientes, 619, 534 y 394 cada uno, evaluaron la eficacia de I. glargina vs I. NPH, y no encontraron diferencias significativas en las variaciones de HbA_{1c}.

Otros dos estudios^{24,25} con menor número de pacientes, 333 y 51 cada uno, encuentran ligeras diferencias en la reducción de la HbA_{1c}, pero tienen importantes limitaciones metodológicas: en un caso²⁴, una duración de 4 semanas y en el otro²⁵, una pauta poco habitual, ya que se compara la eficacia de I. glargina administrada una vez al día con I. NPH administrada 4 veces al día, por lo que sus resultados no son valorables.

- En cuanto a la **incidencia de hipoglucemias**, no hay datos concluyentes. Las graves no se han valorado. Algunos estudios detectan una menor incidencia de hipoglucemias moderadas o sintomáticas^{22,25} y nocturnas^{22,24} con la insulina glargina, mientras que en otros no se observan diferencias²¹.

DM 2

- Varios estudios²⁶⁻³⁰ han evaluado la eficacia de I. glargina en comparación con I. NPH, todos ellos con una duración alrededor de 24 semanas. Sólo uno de los estudios²⁷ mostró diferencias en el **control glucémico** entre ambos fármacos, en el régimen en que se utilizaba la I. glargina por la mañana.

- Algunos estudios^{26,27} detectaron diferencias en la incidencia de **hipoglucemias** totales; sin embargo, en otros estudios no se observaron dichas diferencias^{28,30}. La incidencia de hipoglucemias graves fue similar en los dos grupos. Las hipoglucemias nocturnas ocurrieron con menor frecuencia en los pacientes tratados con I. glargina^{26,30}.

SEGURIDAD

La seguridad de I. glargina se ha valorado en comparación con la I. NPH en algunos estudios en DM 1²¹ y en DM 2²⁶⁻³⁰, todos ellos con una duración máxima de 12 meses, y no se encontraron diferencias en cuanto a la incidencia de efectos adversos.

Las reacciones en el lugar de inyección son un efecto adverso común de todos los fármacos que se administran por vía subcutánea. Se ha observado la aparición de histiocitomas fibrosos malignos en estudios preclínicos en ratas, pero no en humanos. Dada la falta de estudios a largo plazo, es necesaria una estrecha vigilancia post-comercialización para detectar las posibles reacciones locales graves²⁰.

INSULINA DETEMIR

La eficacia de I. detemir se ha comparado con la I. humana de acción intermedia; I. NPH, siempre utilizada como insulina basal asociada a insulinas de acción rápida, y no asociada a ADOS ni en monoterapia, tanto en DM 1 como en DM 2. No se dispone de estudios de eficacia comparada con el otro análogo de insulina de acción prolongada (I. glargina).

Los estudios tienen una duración mínima de 16 semanas, y al igual que en el caso de I. glargina, valoran el control glucémico medido como variaciones de la HbA_{1c}.

EFICACIA

DM 1

Insulina detemir se ha comparado con insulina NPH, ambas como insulinas basales administradas 2 veces al día, excepto en 1 estudio³¹ en el que se administra 1 vez al día, en regímenes combinados con insulinas rápidas.

- Los resultados procedentes de la mayoría de los estudios comparativos³¹⁻³⁵ establecen que insulina detemir proporciona un **control glucémico similar a insulina NPH**. Dos estudios^{36,37} muestran una mejoría del control glucémico con los análogos, pero las pequeñas diferencias y algunas cuestiones metodológicas de dichos estudios limitan la relevancia clínica de los mismos.

- **No se han encontrado diferencias** en la incidencia de **hipoglucemias mayores** entre ambos tratamientos. Algunos estudios^{31,32,34,36} muestran diferencias en la tasa de hipoglucemias menores y nocturnas, pero no se ha establecido la relevancia clínica de la diferencia³⁸.

- I. Detemir produce incrementos menores o ligeras reducciones del peso corporal³¹⁻³⁶, pero estas variaciones son tan limitadas que no se ha establecido la relevancia clínica de las mismas³⁹.

DM 2

I. detemir se puede usar como insulina basal en regímenes asociada a una insulina de acción rápida, pero no ha demostrado igualdad de eficacia en tratamientos combinada con ADOS.

Los datos de eficacia de I. detemir son limitados. En un estudio⁴⁰, I. detemir demostró ser **igual de eficaz en el control glucémico y en la incidencia de hipoglucemias**. Redujo ligeramente el incremento de peso corporal (1 Kg vs 1,8 Kg en 26 semanas), y la variabilidad intrasujeto de las glucemias basales comparada con I. NPH.

Otro estudio⁴¹, con resultados similares al anterior, utilizó diferentes tipos de insulina rápida en los grupos a comparar, por lo que los resultados no se pueden atribuir sólo a la comparación entre I. detemir y NPH.

I. detemir no ha demostrado ser tan eficaz como I. NPH en pacientes tratados con metformina³⁹.

SEGURIDAD

No se disponen de estudios de seguridad a largo plazo. Los estudios clínicos, cuya duración máxima es de 12 meses, han demostrado que I. detemir tiene buena tolerancia y un perfil de seguridad similar a NPH, aunque se han observado más reacciones en el punto de inyección.

EVOLUCIÓN DEL CONSUMO

Los análogos de insulina de acción prolongada han ido desplazando progresivamente a la insulina humana intermedia (NPH). Ver figura 4.

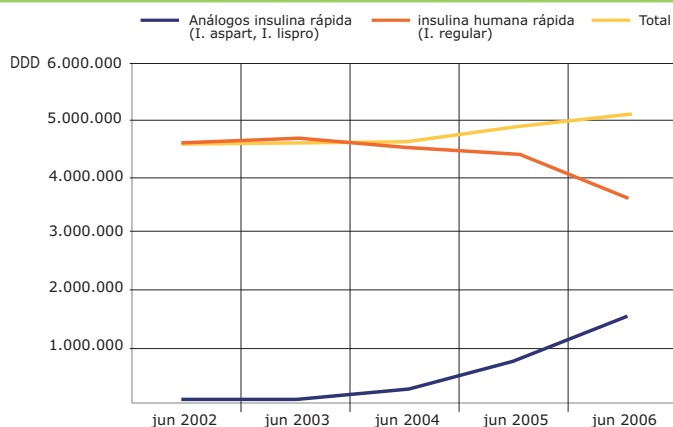


Figura 4. Evolución del consumo de I. prolongadas en DDD. Fuente: Concylla, Agosto 2006.

CONCLUSIONES ANÁLOGOS DE ACCIÓN PROLONGADA

I. glargina **no ofrece sustanciales mejoras frente a la I. NPH en el control glucémico**. Debe considerarse como una alternativa a la misma. De acuerdo con las recomendaciones del comité de expertos del NICE^{18,43}, I. glargina debe usarse en las siguientes situaciones:

DM 1

I. Glargina puede ser **una opción más** en los pacientes con DM1. Los que más se benefician de su uso son los siguientes:

- Aquellos en los que la hipoglucemia nocturna con NPH es un problema
- Pacientes con hiperglucemia matinal con NPH que dificulta el control de glucemias.
- Cuando se administren análogos de insulina de acción rápida.

DM 2

La insulina glargina **no se recomienda para su uso rutinario** en pacientes con DM 2 que requieran insulina, principalmente por la baja frecuencia de episodios de hipoglucemia. Sólo se debe considerar en los siguientes casos:

- Pacientes que necesitan ayuda de un cuidador para la inyección de insulina.
- Aquellos que padecen episodios desagradables de hipoglucemias, que afectan de modo significativo su calidad de vida.
- Aquellos que necesitan 2 inyecciones de insulina además de los ADOS para mantener niveles óptimos de glucemia.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) considera a la I. glargina **igual de eficaz que la I. NPH respecto al control glucémico**. La incidencia de hipoglucemias nocturnas en los pacientes tratados con I. glargina fue menor si se compara con I. NPH una vez al día, pero similar cuando se compara con I. NPH administrada dos veces al día. En DM 2 el control glucémico es similar al conseguido con I. NPH, ambas combinadas con ADOS o con insulina rápida²⁰.

I. detemir comparada con la insulina NPH **es similar, tanto en el control glucémico como en la incidencia de hipoglucemias graves, y reduce las hipoglucemias menores sólo en DM 1**. Esta falta de superioridad de eficacia, unido a la ausencia de datos de seguridad a largo plazo, y el coste superior a insulina NPH, sitúa a la I. detemir como una alternativa que debe limitarse a aquellos pacientes con DM 1 en los que las hipoglucemias menores supongan un problema importante en su vida diaria.

5 Análogos en mezclas bifásicas

Los análogos de insulina de acción rápida, lispro y aspart, se han combinado con los análogos de insulina de acción intermedia; insulina lispro-protamina y aspart-protamina para formar mezclas bifásicas en diferentes proporciones. Habitualmente, se administran dos veces al día, 10-20 minutos antes del desayuno y cena, a diferencia de las mezclas de insulinas humanas que se administran 30 minutos antes⁴³.

La eficacia de estas mezclas de análogos se ha comparado con las mezclas de I. de acción rápida humana (regular) con I. de acción intermedia (I. NPH) en diversos estudios⁴⁴⁻⁴⁷, en pacientes con DM 1 o DM 2.

No se observaron diferencias en cuanto al control glucémico ni en la incidencia de hipoglucemias, a excepción de un estudio⁴⁵, en el que la mezcla de insulina aspart redujo significativamente la incidencia de hipoglucemias nocturnas, sin encontrarse diferencias en las hipoglucemias mayores.

En la mayoría de los estudios^{44,46,47}, los pacientes tratados con mezclas de análogos consiguen valores inferiores de glucemias postprandiales.

Resultados similares se obtienen de un análisis combinado de nueve ensayos clínicos con un total de 1347 pacientes¹⁷.

EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE MEZCLAS DE INSULINA EN DDD

En la Figura 5 se muestra la evolución del consumo de mezclas de insulinas humanas y análogos de insulina. El consumo de las mezclas de análogos ha ido aumentando y ahora es superior al de las mezclas de insulinas humanas.

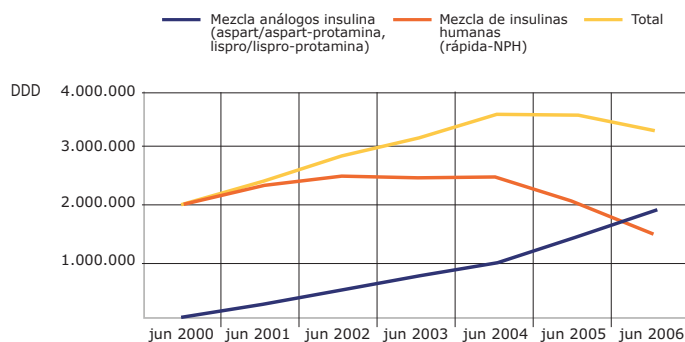


Figura 5. Evolución del consumo de mezclas de insulinas.

Fuente: Concylla, Agosto 2006.

CONCLUSIONES MEZCLAS DE ANÁLOGOS

Las mezclas de análogos de insulina de acción rápida con insulina de acción intermedia no aportan ninguna ventaja frente a las mezclas de insulinas humanas en el control glucémico ni en la incidencia de hipoglucemias, y son más caras que las mezclas de insulina humana (30-50 % superior)⁴⁸. Por ello, **su uso no parece estar justificado, ni en DM 1 ni en DM 2**.

6 Recomendaciones generales análogos

Los análogos de insulina se presentan como una **opción de tratamiento para aquellos pacientes con DM 1 que tienen hipoglucemias severas frecuentes o hipoglucemias nocturnas.**

Actualmente se están utilizando como tratamiento de primera línea para los pacientes que requieren insulina. Esto no está justificado, dada la falta de superioridad en cuanto a la eficacia y la necesidad de establecer la seguridad y beneficios a largo plazo de los mismos.

No hay evidencia que justifique el cambio de tratamiento de insulina convencional a análogos si los pacientes tienen un adecuado control de la glucemia y no tienen problemas con las hipoglucemias¹⁷.

Agradecimientos: Marcelino Galindo Jimeno

Fe de erratas

Sacylite Especialidades farmacéuticas de liberación modificada.

Glicizada no está contraindicada en Francia para los mayores de 65 años y si lo está la glipezida

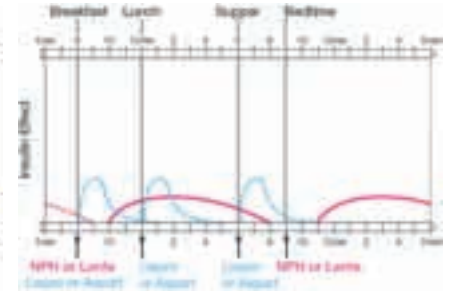
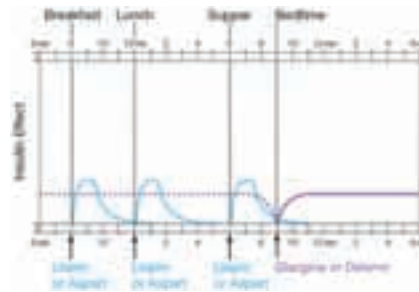
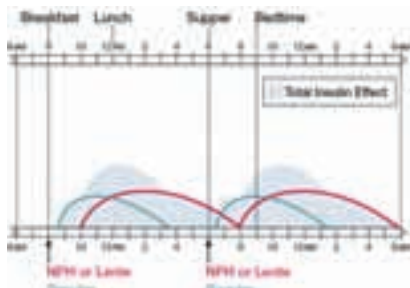
Bibliografía

- Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. (CPMP/EWP/1080/00). EMEA 2002.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of the intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial (DCCT). *Ann Intern Med.* 1998;128:517-23.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28S:54-S36.
- Edelman S V, Morello C M. Strategies for Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *South Med J.* 2005;98:363-71.
- Actrapid®, Humalog®, Novorapid®. Fichas técnicas. Disponibles en <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>
- Gerich J.E. Novel insulins: expanding options in diabetes management. *Am J Med.* 2002;113:308-16.
- Siebenhöfer A, Plank J, Berghold A, Jettler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR Análogos de insulina de acción rápida versus insulina humana corriente en pacientes con diabetes mellitus (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Brunelle RL, Lewelyn J, Anderson JH, et al. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:1726-31.
- Tamas G, Marre M, Astorga R, et al. Glycemic control in type 1 diabetes patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001;54:105-14.
- Home PD, Lindholm A, Riis A, et al. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabet Med.* 2000;17:762-70.
- Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, et al. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:583-8.
- Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, et al. Hypoglycemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subject with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21:769-75.
- Anderson JH, Brunelle RL, Keohane P, et al. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 1997;157:1249-55.
- Anderson JH, Brunelle RL, Koivisto VA, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes.* 1997;46:265-70.
- Garg SK, Carmain JA, Braddy KC et al. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs Humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 1996;13:47-52.
- Update on insulin analogues. *Drug Ther Bull.* 2004;42:77-80.
- National Institute for Clinical Excellence. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. Clinical guidelines 15. July 2004. Disponible en <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG015NICEGuideline>
- Lantus®, Detemir®. Fichas técnicas. Disponibles en <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>
- Lantus®. Scientific Discussion. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/lantus/lantus.htm>
- Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, et al. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1666-71.
- McSorley PT, Bell PM, Jacobsen LV, et al. Twice-daily biphasic insulin aspart 30 versus biphasic human insulin 30: a double-blind crossover study in adults with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2002;24:530-9.
- Hershon KS, Blevins TC. Once-daily insulin glargine compares with twice-daily NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Endocr Pract.* 2004;10:10-7.
- Pieber TR, Eugène-Jolchine I, Derobert E, et al. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:157-62.
- Boehm BO, Home PD, Behrend C, et al. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomised trial in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine.* 2002;19:393-7.
- Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemien M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1130-6.
- Fritsche A, Schexzeiter MA, Häring HU, 4001 Study Group. Glimperide combined with Insulin Glargine, Bedtime Neutral Protamine Hagedorn Insulin, or Bedtime Insulin Glargine in Patient with Type 2 Diabetes. A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:952-9.
- Janka HU, Plewe G, Riddle M, et al. Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agent Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:254-9.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Trial to Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26:3080-6.
- Rosenstock J, Schwartz SL, Clark ChM, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes. 28 week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care.* 2001;24:631-6.
- Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, et al. Effects of QD Insulin Detemir or Neutral Protamine Hagedorn on Blood Glucose control in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using a Basal-Bolus Regimen. *Clin Ther.* 2004;26:724-36.
- Vague P, Selam JL, Skeie S, et al. Insulin Detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with Type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal Insulin Aspart. *Diabetes Care.* 2003;26:590-6.
- Standl E, Lang H, Roberts A. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2004;6:579-88.
- De Leeuw I, Vague P, Selam JL, et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:73-82.
- Pieber TR, Draeger E, Kristensen A et al. Comparison of three multiple injection regimens for Type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabet Med.* 2005;22:850-7.
- Home P, Bartley P, Russell-Jones D et al. Insulin Detemir Offers improved Glycemic Control Compared with NPH Insulin in People with Type 1 Diabetes: A randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2004;27:1081-7.
- Hermansen K, Fontaine O, Kukolja KK et al. Insulin analogues (insulin detemir and aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2004;47:622-9.
- Goldman-Levine JD, Lee KW. Insulin Detemir - A New Basal Insulin Analog. *Ann Pharmacother.* 2005;39:502-7.
- Levemir®. Scientific Discussion. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/levemir/levemir.htm>
- Haak T, Tiengo A, Draeger E et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:56-64.
- Raslová K, Bogoev M, Raz I et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004; 66:193-201.
- National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes-insulin glargine. Technology Appraisal Guidance- Nº 53. December 2002. Disponible en <http://www.nice.org.uk>
- Chan JL, Abrahamson MJ. Pharmacological Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Rationale for Rational Use of Insulin. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:459-67.
- Koivisto VA, Tuominen JA, Ebeling P. Lispro Mix25 insulin as premeal therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 1999;22:459-62.
- Kilo C, Mezitis N, Jain R, et al. Starting patients with type 2 diabetes on insulin therapy using once-daily injections of biphasic insulin aspart 70/30, biphasic human insulin 70/30, or NPH insulin in combination with metformin. *J Diabetes Complications.* 2003;17:307-13.
- Boehm BO, Home PD, Behrend C, et al. Premixed insulin aspart 30 vs premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomised trial in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2002;19:393-9.
- Roach P, Yue L, Arora V. Humalog Mix25 Study Group. Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. *Diabetes Care.* 1999;22:1258-61.
- Catálogo especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2006.
- De Witt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Scientific Revision.* JAMA. 2003;289:2254-64.
- Gedaps. Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en la Atención Primaria. Tercera edición. Enero 2000.
- Aragón A, Olivan B, Manzano P, et al. Las nuevas insulinas: Revisión. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2003;28:41-9.

REGÍMENES DE INSULINA

Regímenes fisiológicos 49,51

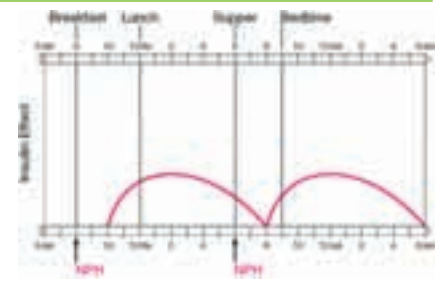
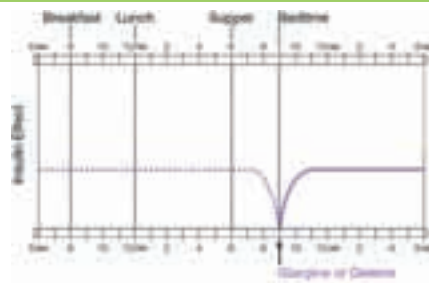
Régimen convencional: administración de una mezcla de insulina rápida e insulina intermedia 2 veces al día, habitualmente antes del desayuno y cena. Presenta la ventaja del reducido número de pinchazos diarios, pero requiere un control estricto de los horarios, ya que un retraso en la hora de las comidas puede ocasionar hipoglucemias. Algunos pacientes necesitan un aperitivo a media mañana porque en este momento coinciden los efectos de ambos tipos de insulina, (se observa en el gráfico con un tramado en azul) y pueden aparecer hipoglucemias.



Administración de 1 o 2 dosis diarias de insulina intermedia o prolongada y bolos de insulinas de acción rápida en relación con las comidas. Este régimen requiere un mayor número de inyecciones, pero permite una mayor flexibilidad con los horarios de las comidas, ya que los bolos de insulina rápida se administran en relación a estas, con lo que si se retrasa o adelanta la comida, también se modifica el horario de administración de dicha insulina, y en principio no tiene por que originar problemas.

Regímenes no fisiológicos

Administración de una o dos dosis diarias de insulina de acción intermedia o prolongada. Este tipo de regímenes se utiliza fundamentalmente en pacientes con DM 1 de reciente diagnóstico o DM 2 al inicio de la insulinización. Este tipo de regímenes requieren que el paciente tenga las células beta todavía funcionantes, ya que la administración exclusiva de insulina basal no permite un buen control de la glucemia en pacientes con edad avanzada.



CLASIFICACIÓN DE LAS INSULINAS

TIPO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN	COSTE AÑO (€)	INICIO ACCIÓN (horas)	EFFECTO MÁXIMO (horas)	DURACIÓN h (horas)
RAPIDA	Actrapid*	Vial 10 ml c/1	218	0,5	1-3	8 h
	Actrapid Innolet*	Pluma 3 ml c/5	378	0,5	1-3	8 h
	Humulina Regular*	Vial 10 ml c/1	226	0,5	1-3	5-7
	Novorapid Flexpen*	Pluma 3 ml c/5	465	0,15-0,3	1-3	3-5
	Humalog*	Vial 10 ml c/1	313	0,25	0,5-1,2	2-5
	Humalog Pen*	Pluma 3 ml c/5	457	0,25	0,5-1,2	2-5
INTERMEDIA	Humulina NPH*	Vial 10 ml c/1	226	1	2-8	18-20
	Humulina NPH Pen*	Pluma 3 ml c/6	370	1	2-8	18-20
	Insulatard*	Vial 10 ml c/1	218	1,5	4-12	24**
	Insulatard FlexPen*	Pluma 3 ml c/5	378	1,5	4-12	24**
	Insulatard Innolet*	Pluma 3 ml c/5	378	1,5	4-12	24**
	Humalog NPL Pen*	Pluma 3 ml c/5	475	1-2	4-8	18-24
PROLONGADAS	Lantus*	Vial 10 ml c/1	749	4-6**	2-20	18-24
	Lantus Optiset*	Pluma 3 ml c/5	749	4-6**	2-20	18-24
	Lantus Opticlix*	Cart 3 ml c/5	749	4-6**	2-20	18-24
	Levemur Flexpen*	Pluma 3 ml c/5	764	1**	6-8	24**
MEZCLAS	Humulina 30:70*	Vial 10 ml c/1	221	0,5	1-8	14
	Humulina 30:70 Pen*	Pluma 3 ml c/6	370	0,5	1-8	14
	Mixard 30*	Vial 10 ml c/1	218	0,5	2-8	24**
	Mixard 30 Innolet*	Pluma 3 ml c/5	378	0,5	2-8	24**
	Novomix 30 Flexpen*	Pluma 3 ml c/5	465	0,15-0,3	1-4	24**
	Novomix 30 Pen*	Pluma 3 ml c/5	475	0,15-0,3	1-4	24**
MEZCLAS	Humalog Mix 25 Pen*	Pluma 3 ml c/5	475	0,25	0,5-1,2	2-5**
	Humalog Mix 50 Pen*	Pluma 3 ml c/5	475	0,25	0,5-1,2	2-5**
	Novomix 50 Flexpen*	Pluma 3 ml c/5	465	0,15-0,3	1-4	24**
	Novomix 50 Pen*	Pluma 3 ml c/5	475	0,15-0,3	1-4	24**

Clasificación de insulinas Insulinas humanas Análogos de insulina

Fuente: coste año: Remedios Agosto 2006. Calculado a partir de las dosis diarias definidas (DDD = 40 unidades). Los parámetros farmacocinéticos han sido recogidos del Catálogo de Especialidades 2006⁴⁸ y de las Fichas Técnicas de las especialidades, a excepción de insulina detemir en el que se cita la fuente. **Datos que son muy dispares con otra bibliografía consultada 38,49-51.