

## **REVISIÓN DE CLASE FARMACOLÓGICA: ANTIDIABÉTICOS INSULINAS Y ANÁLOGOS**

### **Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica - HGUA**

#### **Autores del informe:**

Dr. Joaquín Serrano (Servicio de Endocrinología). Dr. Eduardo Climent (Servicio de Farmacia). Dra. Pilar Valencia (Medicina Familiar y Comunitaria - Centro de Salud San Blas – Dpto. 19), Dr. Oscar Moreno (S. Endocrinología); Dra M<sup>a</sup> Soledad Serrano (S. Endocrinología).

#### **Revisión y V<sup>o</sup>B<sup>o</sup> :**

Dr. JP Ordovás. Jefe del S. Farmacia. Dr. Antonio Picó. Jefe del S. Endocrinología

**Conflictos de interés:** Ninguno declarado

**Fecha del informe:** Diciembre 2008

### **INTRODUCCIÓN**

Las insulinas convencionales o “humanas” se han utilizado ampliamente en el tratamiento de la Diabetes Mellitus (DM). Existen varios tipos: de acción rápida (insulina regular), de acción intermedia (NPH o isofánica), de acción prolongada (obtenidas mediante la cristalización con protamina tipo NPL) y bifásicas (mezclas de insulina regular y NPH en diferentes concentraciones).

Su objetivo es inducir un efecto metabólico similar al producido por la secreción de insulina endógena, que en condiciones normales, consiste en una secreción basal y en picos cortos de secreción durante las comidas. Sin embargo, estas insulinas “humanas” presentan ciertas limitaciones en algunos pacientes para mantener un control adecuado de las glucemias, muy especialmente vinculado a sus características farmacocinéticas.

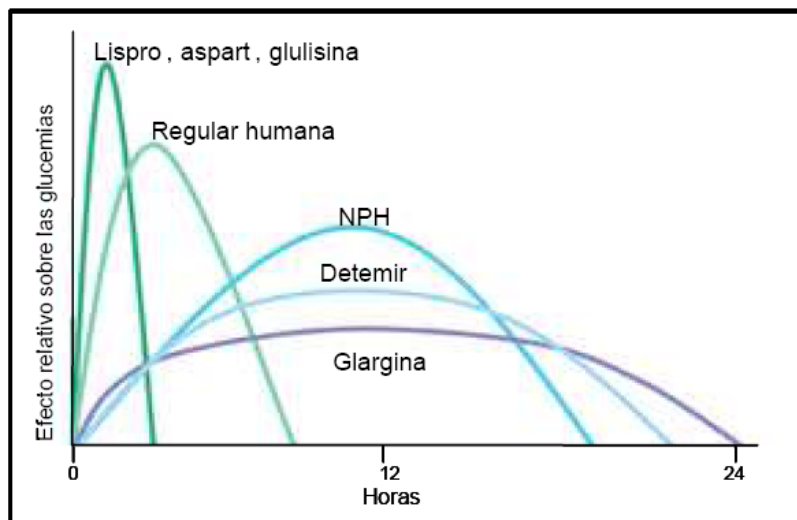
En los últimos años se han desarrollado los denominados análogos de la insulina, que son moléculas similares a la insulina humana, modificadas por bioingeniería genética en las que se ha cambiado la secuencia de aminoácidos. Estas insulinas presentan características farmacocinéticas que potencialmente permiten mejorar el perfil de utilización de las insulinas convencionales.

El objetivo de este informe es revisar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como las evidencias disponibles sobre eficacia y seguridad de los análogos de las insulinas con respecto a las insulinas convencionales en el tratamiento de pacientes diabéticos y así poder establecer su lugar en la terapéutica y adoptar un posicionamiento terapéutico en el HGUA para la actualización de la GFT.

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LAS INSULINAS Y ANÁLOGOS**

El perfil farmacocinético de las diversas insulinas se resume en la figura 1 así como los parámetros que definen su cinética en la tabla de presentaciones comerciales.

**Figura 1:** Curvas tiempo-actividad de la insulina humana y análogos



Adaptada de McMahon GT and Dluhy RG. Intention to Treat — Initiating Insulin and the 4-T Study. N Eng J Med 2007;357:1759-61.

	Comienzo de acción	Efecto máximo	Duración acción
<b>Insulinas Humanas</b>			
Regular humana	30-60 min	2-3 h	6-10 h
NPH	2-4 h	4-10 h	12-18 h
<b>Análogos de insulina</b>			
Lispro, aspart, glulisina	5-15 min	30-90 min	4-6 h
Glargina	2-4 h	4-20 h (sin pico)	20-24 h
Detemir		6-12 h (sin pico)	12-20 h

### Insulinas y análogos de acción rápida

Las insulinas de acción rápida se utilizan para corregir la hiperglucemia postprandial.

La **insulina regular humana** (*Actrapid®*, *Humulina Regular®*) por vía subcutánea tiene un inicio de acción lento y la concentración máxima se alcanza 2-3 horas después de su administración; esto obliga a administrarla 30-45 minutos antes de las comidas, con el fin de que su nivel máximo coincida con el pico de glucemia postprandial. Además, se ha sugerido que su semivida de eliminación es demasiado larga y por este motivo aumentaría el riesgo de hipoglucemia interprandial.

Existen tres análogos de acción rápida comercializados (insulina lispro, aspart y glulisina).

La **insulina aspart** (*Novorapid®*) se diferencia de la insulina humana regular en la sustitución de la prolina en la posición 28 de la cadena B por un ácido aspártico. Esto reduce la agregación en hexámeros y aumenta al doble la velocidad de absorción (inicio a los 5-15 minutos), alcanza un pico de concentración dos veces mayor y más rápido (60-120 minutos), con una duración de acción más breve (2-4 horas).

Tabla 1. Clasificación de las insulinas disponibles

	TIPO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN	COSTE (€)	INICIO ACCIÓN	EFECTO MÁXIMO	DURACIÓN DE ACCIÓN
<b>RÁPIDA</b>	REGULAR, NORMAL O SOLUBLE	Actrapid®	Vial 10 ml c/1	0,60	0,5 h	1-3 h	5-8 h
		Actrapid Innolet®	Pluma 3 ml c/5	1,04			
		Humulina Regular®	Vial 10 ml c/1	0,62	0,5 h	1-3 h	5-7 h
	ASPART	Novorapid Flexpen®	Pluma 3 ml c/5	1,23	0,15-0,3	1-3 h	3-5 h
	LISPRO	Humalog®	Vial 10 ml c/1	0,86	0,25 h	0,5-1,2 h	2-5 h
		Humalog Pen®	Pluma 3 ml c/5	1,25			
<b>INTERMEDIA</b>	NPH o ISOFÁNICA	Humulina NPH®	Vial 10 ml c/1	0,62	1 h	2-8 h	18-20 h
		Humulina NPH Pen®	Pluma 3 ml c/6	1,01			
		Insulatard®	Vial 10 ml c/1	0,60			
		Insulatard Flexpen®	Pluma 3 ml c/5	1,04	1,5 h	4-12 h	24 h
		Insulatard Innolet®	Pluma 3 ml c/5	1,04			
		Humalog NPL Pen®	Pluma 3 ml c/5	1,30	1-2 h	4-8 h	18-24 h
<b>MEZCLAS RÁPIDA-INTERMEDIA</b>	REGULAR/NPH 30:70	Humulina 30:70®	Vial 10 ml c/1	0,61	0,5 h	1-8 h	14 h
		Humulina 30:70 Pen®	Pluma 3 ml c/6	1,01			
		Mixtard 30®	Vial 10 ml c/1	0,60	0,5 h	2-8 h	24 h
		Mixtard 30 Innolet®	Pluma 3 ml c/5	1,04			
		Novomix 30 Flexpen®	Pluma 3 ml c/5	1,28	0,15-0,3	1-4 h	24 h
		Humalog Mix 25 Pen®	Pluma 3 ml c/5	1,30	0,25 h	0,5-1,2 h	2-5 h
<b>PROLONGADA</b>	GLARGINA	Humalog Mix 50 Pen®	Pluma 3 ml c/5	1,30	0,25 h	0,5-1,2 h	2-5 h
		Lantus®	Vial 10 ml c/1	2,05			
		Lantus Opticlik®	Cartuchos 3 ml c/5	2,05	1-2 h	4-5 h	18-24 h
		Lantus Optiset®	Cartuchos 3 ml c/5	2,05			
		Levemir Flexpen®	Pluma 3 ml c/5	2,05			
		Levemir Flexpen®	Pluma 3 ml c/5	2,09	1-2 h	6-8 h	10-18 h
	DETEMIR						

Fuente: BOT. Consultado a fecha 18-12-06. Disponible en <http://gformal.porufarma.com>. Los parámetros farmacocinéticos han sido recogidos del Catálogo de Medicamentos del CCCOF 2006 y de las fichas técnicas de los medicamentos. Coste calculado en DDD (40 UI)

La **insulina lispro** (*Humalog®*) tiene intercambiada la secuencia de aminoácidos prolina-lisina de las posiciones 28 y 29 de la cadena B a lys-pro. Esto le confiere unas características farmacocinéticas similares a las de insulina aspart.

La **insulina glulisina** (*Apidra®*) es el último análogo de insulina rápida, con comercialización en el año 2007. Tiene características farmacocinéticas similares a los otros dos anteriores y se diferencia estructuralmente de la insulina humana en dos posiciones de la cadena B: Asn es sustituido por Lys en la posición 3 y Lys es sustituido por Glu en la posición 29.

Estos tres análogos tienen un perfil farmacocinética semejante entre sí pero que difiere con el perfil de la insulina rápida humana. Tienen un inicio de acción más rápido y una menor duración de la acción, por lo que simulan mejor la respuesta endógena de la insulina prandial. Estas características facilitan que su administración se realice inmediatamente antes o incluso después de una ingesta, evitando así la espera obligada de 15-30 minutos que se recomienda tras la insulina regular.

### Insulinas y análogos de acción prolongada o insulinas basales

Las insulinas de acción intermedia y prolongada se utilizan principalmente para proporcionar un suministro constante de cantidades pequeñas de insulina, independientemente de la ingesta de alimentos durante un período mayor de tiempo.

La **insulina Isofánica ó NPH** (*Humulina NPH®*, *Insulatard®*), actualmente la insulina basal más ampliamente utilizada, alcanza un punto máximo entre 4-12 horas con una duración de acción inferior a las 24 horas y picos séricos muy variables.

Actualmente existen dos análogos de acción prolongada disponibles: insulina glargina e insulina detemir.

La **insulina glargina (IG)** (*Lantus®*) es un análogo de insulina de larga duración que puede ser utilizado en DM tipo 1 y tipo 2. La insulina glargina es un análogo de la insulina humana diseñado para que tenga baja solubilidad a un pH neutro. Es completamente soluble al pH ácido de la solución de inyección. Tras su inyección en el tejido subcutáneo, la solución ácida es neutralizada, dando lugar a la formación de microprecipitados a partir de los cuales se liberan continuamente pequeñas cantidades de insulina glargina, proporcionando un suave y predecible perfil de concentración/tiempo sin pico, con una duración de acción prolongada.

Tiene un perfil farmacocinético más estable que la insulina NPH, con un inicio de acción aproximadamente a la hora de su administración, una concentración máxima a las 4-5 horas y una duración del efecto de aproximadamente 24 horas, por lo que puede administrarse una dosis única diaria.

La **insulina detemir (ID)** (*Levemir®*) es un análogo de acción lenta que presenta gran afinidad por la albúmina tisular subcutánea y plasmática, lo que condiciona una lenta absorción y una acción prolongada.

Estas diferencias farmacocinéticas explican que estos análogos tengan una duración de acción más prolongada (20-30 horas para glargina y 20-22 horas para detemir) y no presentan picos de acción, en comparación con la insulina NPH. Todo ello parece traducirse en una mejora en la pauta de administración (cada 24 horas con glargina o 1-2 veces al día, dependiendo de las necesidades del paciente, con detemir) y en la consecución de unos niveles plasmáticos más homogéneos y disminución teórica del riesgo de hipoglucemia (sobre todo hipoglucemias nocturnas).

### **Insulinas bifásicas (mezclas)**

Las insulinas bifásicas se componen de mezclas en proporciones fijas de insulina de acción rápida y su correspondiente asociación protamínica de acción lenta, para intentar cubrir los requerimientos prandiales e interprandiales en los pacientes diabéticos.

Existe una amplia experiencia con formulaciones premezcladas de insulina humana y la pauta más utilizada son dos dosis diarias. Se suelen administrar antes del desayuno y la cena. Frecuentemente los pacientes tratados con este tipo de insulinas requieren un aporte dietético a media mañana, ya que es cuando coincide el efecto de ambos tipos de insulinas y pueden aparecer hipoglucemias.

También se encuentran disponibles insulinas bifásicas que contienen análogos rápidos: aspart y lispro. El inicio de acción de las mezclas de análogos es más rápido que con la insulina regular.

La principal ventaja de estas formulaciones es que se reduce el número de inyecciones diarias. Pero su administración, a veces, tiene el inconveniente de su limitada flexibilidad en la dosis que impide lograr un control adecuado de las glucemias por cambios puntuales en las actividades o comidas habituales.

Recientemente se han retirado numerosas especialidades del mercado que contenían diferentes proporciones de insulina rápida e intermedia. En la tabla 1 se relacionan las existentes en el momento actual.

### **INTERCAMBIO ENTRE LAS DIFERENTES INSULINAS**

Los análogos de insulina y las insulinas humanas no se consideran directamente intercambiables en la mayor parte de los pacientes, a pesar de que se pueden considerar terapéuticamente equivalentes, desde el punto de vista de su eficacia y seguridad.

La dosis de los análogos no es equipotente con la dosis de insulina humana y la modificación del tipo (humana o análogos) o marca comercial, puede dar lugar a la necesidad de realizar un ajuste individualizado de la pauta posológica con un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas.

La ficha técnica de la insulina glargina es la única que incluye un apartado que hace referencia al cambio con otras insulinas y textualmente dice: "los pacientes que van a modificar su pauta de insulina basal (NPH) dos veces al día a una única dosis

diaria con glargina, deben reducir la dosis de insulina basal entre un 20 y un 30% durante las primeras semanas de tratamiento, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia nocturna y matutina. Puede ser necesario un ajuste de dosis de insulina regular o del tratamiento antidiabético oral concomitante”.

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICA DE LOS ANÁLOGOS DE INSULINA

La principal limitación a la hora de valorar la eficacia de los análogos de insulina es la ausencia de estudios a largo plazo que valoren la reducción de complicaciones en pacientes con DM. La mayoría de los estudios que se han realizado son a corto plazo y las variables que miden son intermedias: variación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c).

En cuanto a seguridad a largo plazo, tampoco existen estudios, siendo la incidencia de hipoglucemias el principal efecto adverso valorado, pero siempre con cautela en la interpretación de los resultados puesto que no existe homogeneidad en la definición del término.

La aparición de los análogos de insulina ha mejorado las características farmacocinéticas de la insulina convencional, consiguiendo un perfil de acción más parecido al de la insulina endógena. Si bien los análogos producen un control más estable de la glucemia, en muchos casos esto no se traduce en un resultado clínicamente relevante, como veremos a continuación.

### a) Análogos de insulina de acción rápida versus insulina humana regular

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con DM tipo 1, en que se ha comparado insulina lispro e insulina aspart con insulina regular, los análogos de insulina de acción rápida, obtuvieron una reducción de los niveles de HbA1c que alcanzó la significación estadística, aunque de escasa relevancia clínica (reducción del 0,09 y 0,14 respectivamente en relación a la reducción de 1,0 de los niveles de HbA1c, considerado como el valor mínimo clínicamente relevante). Sin embargo, estas diferencias no se han observado en los estudios realizados en pacientes con DM tipo 2.

En cuanto a la valoración del principal aspecto de seguridad de estos fármacos, en pacientes con DM tipo 1 la incidencia de hipoglucemias totales y severas fue similar con los análogos respecto a la humana. Si se valoran las hipoglucemias nocturnas, el tratamiento con insulina lispro podría evitar alrededor de un episodio por paciente cada dos meses (diferencia de medias ponderadas de episodios por paciente y mes = -0,55; IC95% -0,92 a -0,19). Sin embargo con insulina aspart e insulina glulisina no se encontraron diferencias en los ensayos realizados. En DM tipo 2 no hay diferencias en ninguno de los tres tipos de hipoglucemia.

Los resultados de una reciente revisión sistemática de 49 ensayos clínicos que comparaban los análogos de acción corta y la insulina regular, en un total de 8.274 pacientes con diabetes mellitus, mostraron:

1. Discreta mejoría del control glucémico en los pacientes con DM tipo 1 (Diferencia Media Ponderada (DMP) de HbA1c - 0,1% a favor de los análogos), sólo

observable cuando se utiliza insulina en infusión continua, no manifestándose en la administración habitual.

2. Ninguna mejoría significativa en la DM tipo 2 (DMP de HbA1c del 0,0%).
3. No se encuentran diferencias en la incidencia de hipoglucemias totales, tanto para DM tipo 1 como para DM tipo 2.
4. Parece detectarse una menor incidencia de hipoglucemias graves con los análogos, pero los datos aportados carecen de significación estadística. Si se valoran las hipoglucemias nocturnas, el tratamiento con insulina lispro podría evitar alrededor de un episodio por paciente cada dos meses (diferencia de medias ponderadas de episodios por paciente y mes = -0,55; IC95% -0,92 a -0,19). Sin embargo con insulina aspart e insulina glulisina no se encontraron diferencias en los ensayos realizados.

No se dispone de datos suficientes acerca del uso de estos análogos en niños menores de 6 años, ancianos, embarazadas ni en lactancia, si bien la insulina lispro puede utilizarse en niños de > 2 años de edad y la insulina aspart puede utilizarse durante el embarazo mientras que la lispro está clasificada por la FDA como B.

No existen estudios de seguridad a largo plazo, sugiriéndose por diversos autores y organismos oficiales una respuesta cautelosa frente a la promoción enérgica de los análogos de insulina.

---

### **Recomendaciones del NICE para los análogos de insulina de acción rápida**

---

1. Pacientes para los que los episodios de hipoglucemia supongan un problema.
  2. Pacientes para los que comer algo entre comidas, a fin de mantener un adecuado control glucémico, les resulte problemático.
- 

---

### **Ventajas e inconvenientes de análogos de insulina de acción rápida**

---

#### **Ventajas:**

- Perfil de acción más similar al de la insulina endógena en relación a la ingesta.
- Efecto hipoglucemiante más precoz (coincide con el mayor pico glucémico provocado por la ingesta).
- Supuesta menor incidencia de hipoglucemias interprandiales.
- Posible mejora de la calidad de vida (administración justo antes, durante o inmediatamente después de la ingesta).

#### **Inconvenientes**

- Eficacia y seguridad a largo plazo sin establecer.
- No existen suficientes datos acerca de su efecto en subgrupos especiales de pacientes. Lispro es la única con indicación en niños (> 2 años). Aspart dispone de ensayos clínicos en mujeres embarazadas

#### **Evidencias** (análogos vs convencionales)

##### **Eficacia:**

- Control de HbA1c: Las diferencias carecen de relevancia clínica.
- Reducción de complicaciones de DM a largo plazo: No datos.

##### **Seguridad:**

- Hipoglucemias: No diferencias o diferencias sin relevancia clínica.
-

## b) Análogos de insulina de acción prolongada versus insulina isofánica o NPH

### Insulina glargina (IG)

Los resultados de los ensayos realizados en comparación con la NPH muestran que la eficacia de la IG es similar a la insulina NPH en el control de la glucosa plasmática.

En los estudios con diabéticos tipo 1, la IG administrada una vez al día proporcionó reducciones similares de HbA1c respecto a insulina NPH (en dosis al menos de una vez al día), aunque disminuyó significativamente los niveles de glucosa en ayunas.

En estudios con diabéticos tipo 2 no se encontraron diferencias significativas entre IG y NPH en la reducción de la HbA1c o los niveles de glucemia en ayunas, usadas solas o en combinación con antidiabéticos orales.

Su perfil de seguridad parece semejante al de la NPH. En los ensayos clínicos disponibles se observó una mayor frecuencia de reacciones en el lugar de administración con IG.

Los resultados comparativos son variables en cuanto a la incidencia global de hipoglucemia, pero la mayoría de los ensayos coinciden en demostrar una menor frecuencia de episodios nocturnos con IG respecto a la NPH. Como inconveniente, dado su pH ácido, no puede ser mezclada con otras insulinas, pues precipitaría, por lo que se necesitan un mayor número de inyecciones. Por otra parte, a diferencia del resto de insulinas de acción intermedia y prolongada, su solución es transparente como la de insulina regular, lo que podría conducir a errores.

La IG puede ser de utilidad en pacientes seleccionados que requieran insulina de acción intermedia más de una vez al día y no alcanzan un control glucémico adecuado y/o presentan frecuentes episodios de hipoglucemia sintomática, especialmente nocturna. Si se cambia de insulina NPH dos veces al día a IG una vez al día, inicialmente, se debe usar una dosis 20-30% inferior a la NPH, aumentándola si es necesario.

---

### Recomendaciones del NICE para insulina glargina

---

1. En DM tipo 1 puede utilizarse como otra opción, en pacientes tratados con análogos de acción rápida, a los que el tratamiento con NPH les provoque problemas con la hipoglucemia nocturna y aquellos con mal control glucémico de su hiperglucemia matinal.
  2. En DM tipo 2 no se recomienda habitualmente. Únicamente se recomienda en pacientes que necesitan ayuda para su administración, pacientes con episodios hipoglucémicos sintomáticos recurrentes, que afectan a su calidad de vida y aquellos que necesitan más de una dosis de insulina basal NPH, además del tratamiento con fármacos orales para mantener el control glucémico.
-

## Insulina detemir (ID)

No se dispone de estudios de eficacia comparativos con IG. De los estudios comparativos disponibles frente a insulina NPH puede deducirse una eficacia comparable en el tratamiento de la DM tipo 1 en cuanto al control global de la glucemia excepto en uno de ellos, en el que los valores de HbA1c al finalizar el estudio fueron significativamente inferiores en el grupo tratado con ID (7,88% vs 8,11%,  $p < 0,001$ ).

En DM tipo 2 las evidencias disponibles son más limitadas y tampoco permiten establecer ventajas frente al tratamiento con insulina NPH. En comparación con IG tiene menor duración de acción (en pacientes con DM tipo 1, son necesarias dos inyecciones diarias).

Su perfil de efectos adversos es similar al de la insulina NPH, excepto en que la ID produce menor incremento de peso, aunque las diferencias son de escasa relevancia clínica.

También parece producir menor riesgo de hipoglucemia nocturna, aunque en DM tipo 2 las diferencias no fueron significativas en algunos ensayos. Las reacciones en el punto de inyección parecen más frecuentes con ID. Al igual que con IG, el aspecto claro de la solución de ID puede inducir confusión con las insulinas de acción rápida (insulina humana regular o un análogo de acción rápida).

### **Ventajas e inconvenientes de análogos de insulina de acción prolongada**

#### **Ventajas:**

- Administración única diaria (no siempre en detemir).
- Perfil farmacocinético más estable.
- En algunos casos menor número de hipoglucemias nocturnas o severas en DM tipo 1 y tipo 2.
- Menor aumento de peso (insulina detemir).

#### **Inconvenientes**

- Seguridad y beneficio a largo plazo sin establecer.
- No existen suficientes datos acerca de su efecto en subgrupos especiales de pacientes (ancianos, embarazo, lactancia y menores de 6 años).
- No se pueden mezclar en la misma jeringa con otras insulinas.
- Mayor coste.

#### **Evidencias** (análogos vs convencionales)

##### Eficacia:

- Control de HbA1c: No diferencias o diferencias sin relevancia clínica.
- Reducción de complicaciones de DM a largo plazo: No datos.

##### Seguridad:

- Hipoglucemias: Posible reducción en algunos estudios, en general de poca relevancia clínica.

## **b) Comparación entre análogos de insulina.**

En un estudio de 52 semanas comparando insulina detemir y glargina, en 582 diabéticos tipo 2 sin tratamiento previo con insulina, la disminución de la HbA1c fue similar, así como el riesgo de hipoglucemia, mientras el incremento de peso fue inferior para detemir (3'0 kg vs 3'9 kg). La dosis media diaria de insulina glargina utilizada fue de 0'44 UI/kg, frente a una dosis media mucho mayor de detemir, 0'78 UI/kg. En el brazo de tratamiento con insulina detemir, se administraron dos dosis diarias en el 55% de los pacientes, mientras que en el de insulina glargina se utilizó siempre una sola dosis diaria.

En otro estudio reciente que incluyó 320 pacientes con DM tipo 1, se obtuvieron resultados similares, salvo que no se observaron diferencias significativas en el aumento de peso a las 26 semanas y que el porcentaje de pacientes que sufrieron al menos un episodio de hipoglucemia nocturna (48,7% vs 52,6%,  $p=0,046$ ) o severa (1,9% vs 7,8%,  $p=0,047$ ) fue inferior para insulina detemir, aunque no se encontraron diferencias en el riesgo de hipoglucemias totales ni en las confirmadas por laboratorio. Se utilizaron dos dosis diarias de detemir frente a una de glargina.

Entre los análogos de insulina de acción corta no disponemos de estudios que demuestren diferencias significativas a nivel clínico entre ellos, ni en términos de eficacia ni de seguridad.

## **SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINAS**

### **Viales**

Son los sistemas de administración más antiguos, mediante aguja y jeringa desechable graduada. Tienen la ventaja de su menor coste y la posibilidad de realizar mezclas manuales de diferentes tipos de insulina. Como inconveniente, citar la dificultad que conlleva su manejo y ajuste de dosis, sobre todo si el paciente no tiene buena vista. En el momento actual existen en el mercado viales de insulina regular, lispro, NPH, glargina y mezclas de insulina regular (30%) y NPH (70%) (ver tabla de presentaciones).

### **Plumas**

Son sistemas de administración en los que la insulina ya va cargada en un cartucho, que o bien se recambia tras su uso, o se desecha todo el dispositivo por uno nuevo. Los que existen en la actualidad en el mercado contienen 300 unidades en 3 ml. Tienen un sistema graduado de dosificación que permite ajustar la dosis de una forma más sencilla y fiable que el ajuste visual en la jeringa, sobre todo por pacientes con limitaciones visuales y/o físicas. Esto, unido a su mayor facilidad de administración y a su mayor discreción en el transporte y administración de la misma, hace que tengan una mayor aceptación por parte de los pacientes, aunque no han demostrado una mejora en el control de la glucemia respecto a los viales. Como inconveniente tienen un coste más elevado.

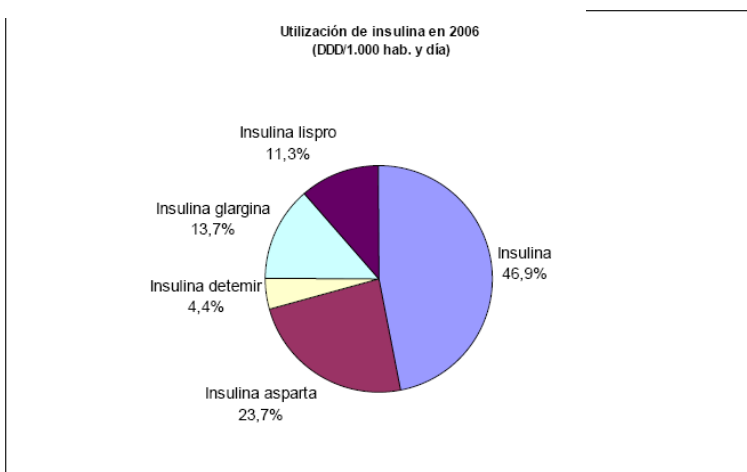
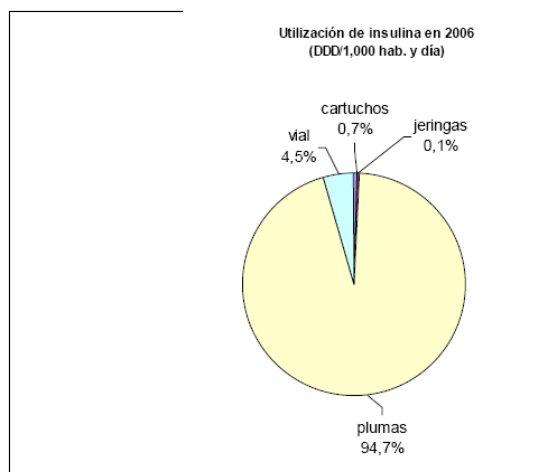
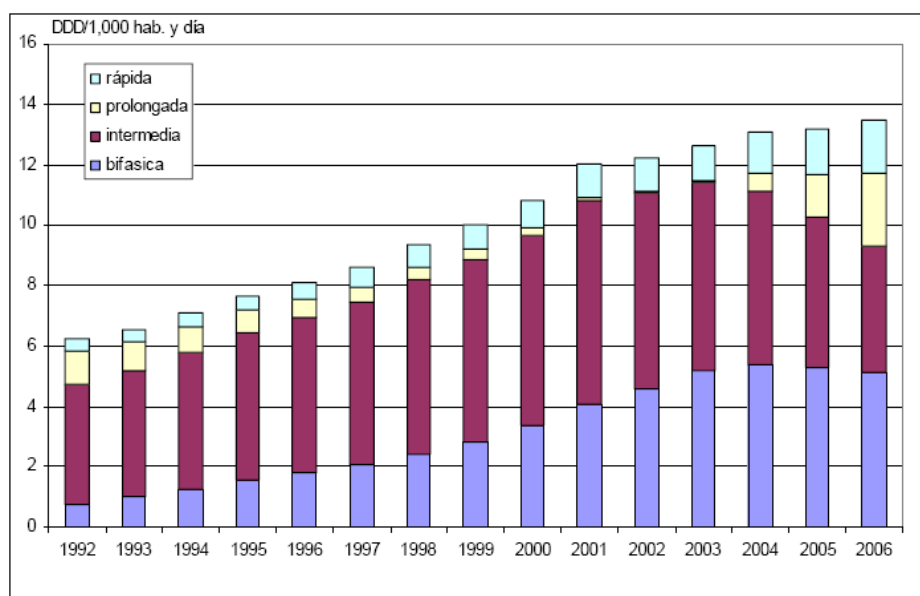
### **Bombas de infusión continua**

Son sistemas de pequeño tamaño, que permiten la infusión subcutánea de insulina de acción rápida desde un reservorio. Una programación permite mantener tanto los

niveles basales de insulina como la introducción de bolos rápidos que aumentan los niveles postprandiales, con el objetivo de conseguir un mejor control metabólico, minimizando el riesgo de hipoglucemias. Están especialmente indicados para pacientes con DM tipo 1 en los que no se consigue un control metabólico óptimo con otro tipo de terapia insulínica.

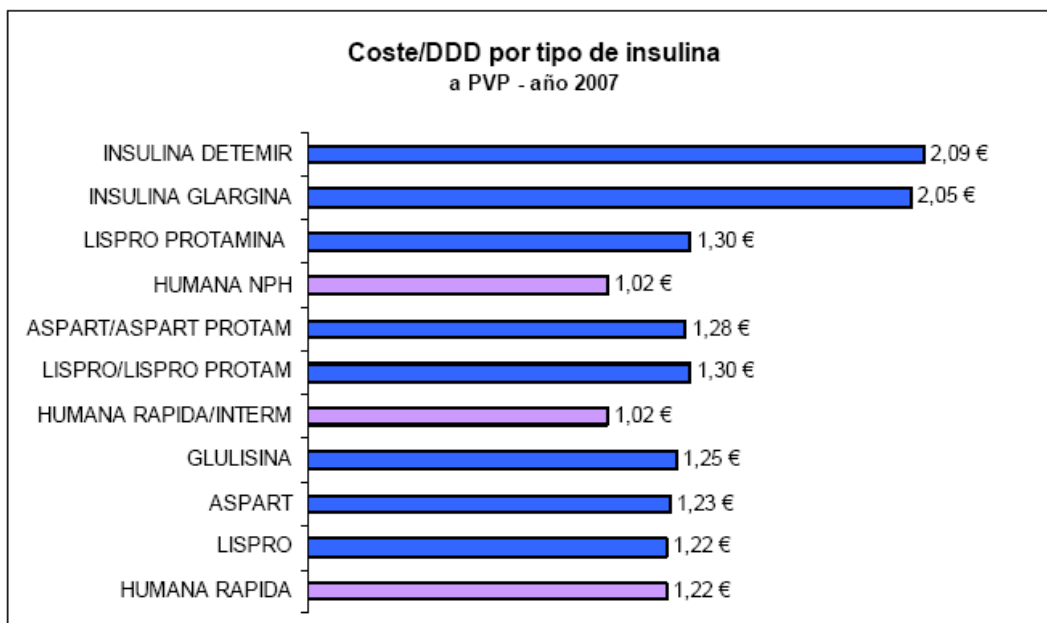
## UTILIZACIÓN DE INSULINAS EN ESPAÑA (SNS)

De los distintos tipos de insulina, la de acción intermedia y la combinación de insulina de acción intermedia y rápida (bifásica), han sido las responsables del incremento global observado para este principio activo. Es destacable, igualmente, el crecimiento en la utilización de insulina de acción prolongada durante los últimos 3 años con la aparición de los análogos de insulina de acción prolongada, pasando de constituir el 0,50% en 2003 al 18,17% en 2006. En la *figura* se presenta la evolución del uso de insulina desglosado por los diferentes sistemas de administración. En una primera fase, la utilización de jeringas precargadas sustituyó a la de viales; posteriormente las plumas desechables han sustituido a las jeringas. Los patrones de utilización de insulina y análogos para el año 2006 se presentan en las *figuras* y en la *tabla* (Fuente Ministerio de Sanidad y Consumo)



En la actualidad, 8 años después de la aparición en el mercado del primer análogo de insulina de acción rápida, la tendencia hacia el recambio, aunque lenta, es evidente; en la Comunidad Valenciana los análogos suponen ya el 40% de los envases dispensados a través de receta por el sistema sanitario público y, por su mayor coste, han contribuido al incremento del gasto farmacéutico (ver tabla de costes por DDD).

Velocidad	Tipo	Total
<b>Bifásica</b>	Insulina aspart (30%) aspart-protamina (70%)	2,40
	Insulina lispro (25%) lispro-protamina (75%)	0,76
	Insulina lispro (50%) lispro-protamina (50%)	0,27
	Insulina regular (10%) NPH (90%)	0,05
	Insulina regular (20%) NPH (80%)	0,14
	Insulina regular (30%) NPH (70%)	1,47
	Insulina regular (40%) NPH (60%)	0,01
	Insulina regular (50%) NPH (50%)	0,01
	<b>Subtotal bifásica</b>	<b>5,11</b>
<b>Intermedia</b>	Insulina lispro protamina	0,03
	Insulina NPH o isofanica	4,15
	Insulina Zinc (Cristalizada 70%)	0,01
<b>Subtotal intermedia</b>	<b>4,18</b>	
<b>Prolongada</b>	Insulina detemir	0,60
	Insulina glargina	1,85
	Insulina Zinc (Cristalizada 90%)	0,00
<b>Subtotal prolongada</b>	<b>2,45</b>	
<b>Rápida</b>	Insulina aspart	0,80
	Insulina lispro	0,46
	Insulina regular, normal o soluble	0,50
<b>Subtotal rápida</b>	<b>1,77</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>13,50</b>	



1 DDD = 40 UI

Datos de GAIA (Gestor de la Prestación Farmacéutica del Ib-salut) – Junio 2008

## POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DEL GRUPO DE TRABAJO

El objetivo del tratamiento con insulina es inducir un efecto metabólico similar al producido por la secreción de insulina endógena. Por ello, son los parámetros farmacocinéticos (inicio de la acción, pico de acción máximo y duración de la acción) los que condicionan su uso en la práctica clínica.

Los análogos de insulina presentan ventajas en cuanto a su administración, ya que su mejor perfil farmacocinético permite una administración más cómoda, con análogos de acción rápida en relación con las comidas y la posibilidad de una administración única diaria en el caso de los de acción prolongada y una respuesta mas predecible.

La dosis de los análogos no es equipotente con la dosis de insulina humana y la modificación del tipo (humana o análogos) o marca comercial, puede dar lugar a la necesidad de realizar un ajuste individualizado de la pauta posológica con un estricto control glucémico durante el cambio y los primeros días del tratamiento.

Los análogos de insulina han mostrado una eficacia similar a las insulinas humanas en el control de la glucemia.

Los criterios de uso de las distintas insulinas se recoge en el documento *“Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado”* del Servicio de Endocrinología que se adjunta en el anexo.

Por todo ello, y teniendo en cuenta el patrón de consumo en el SNS, el grupo de trabajo considera necesario actualizar el actual arsenal terapéutico de antidiabéticos disponibles en el HGUA con el fin de conseguir el máximo beneficio en los pacientes hospitalizados con diabetes diagnosticada previamente, de novo o bien con hiperglucemia relacionada con la hospitalización, así como en el proceso de transferencia a APS.

No obstante, el mayor coste asociado a los análogos y la falta de datos de su seguridad y efectividad a largo plazo mediante ensayos clínicos diseñados con el objetivo de medir las complicaciones de la DM a largo plazo, aconseja un uso controlado de los análogos de insulina y un seguimiento a largo plazo de los pacientes que las utilizan, especialmente de los que presentan complicaciones diabéticas avanzadas (en los que no están suficientemente ensayadas) y en embarazadas, para determinar el perfil de seguridad, tanto para la madre como para el neonato.

## PROPUESTA DE ACTUALIZACIÓN DE LA GFT DEL HGUA

Insulinas y análogos de acción rápida	
Situación actual	Actualización GFT
<p><b>Insulina regular humana (Actrapid®, Humulina Regular®):</b> Selección según criterios de gestión clínica/rotación de marcas                      Vial 100 UI/mL 10 mL No contiene látex                      Aguja y jeringa desechable graduada</p> <p><b>Insulina lispro (Humalog®):</b>                      Vial 100 UI/mL 10 mL. No disponible datos de látex                      Aguja y jeringa desechable graduada</p>	<p><b>Sin cambios</b></p> <p><b>Insulina lispro (Humalog®) vs Insulina Glulisina (Apidra®):</b> Selección según criterios de gestión clínica/rotación de marcas                      Vial 100 UI/mL 10 mL No disponible datos de látex                      Aguja y jeringa desechable graduada</p> <p><b>Insulina aspart (Novorapid Flexpen ®)*</b>                      Pluma precargada 100 UI/mL 3 mL                      Sistema graduado de dosificación incorporado al dispositivo. No contiene látex</p> <p>*Insulina lispro: Los datos sobre la exposición en un gran número de embarazos no indican ningún efecto adverso de durante el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido. Está clasificada por la FDA como B.                      *Insulina aspart: Los datos procedentes dos ensayos clínicos controlados randomizados (157 y 14 embarazadas expuestas a insulina aspart) no mostraron ningún efecto adverso de la insulina aspart sobre el embarazo o sobre la salud de los fetos/recién nacidos cuando se compararon a la insul. humana.                      *Insulina glulisina: No existen suficientes datos en embarazo.</p>
Insulinas y análogos de acción intermedia	
<p><b>Insulina Isofánica ó NPH (Humulina NPH®, Insulatard®):</b> rotación de marcas                      Vial 100 UI/mL 10 mL. No contiene látex                      Aguja y jeringa desechable graduada</p>	<p><b>Sin cambios</b></p>
Insulinas y análogos de acción prolongada	
<p><b>Insulina glargina (Lantus ®)</b>                      Vial 100 UI/mL 10 mL. No contiene látex                      Aguja y jeringa desechable graduada.</p> <p><b>Insulina glargina (Lantus Optiset®)</b>                      Pluma precargada 100 UI/mL 3 mL. No contiene látex                      Sistema graduado de dosificación incorporado al dispositivo</p>	<p><b>Sin cambios</b></p> <p><b>Insulina glargina (Lantus Solostar ®)</b>                      Pluma precargada 100 UI/mL 3 mL                      Sistema graduado de dosificación incorporado al dispositivo. No contiene látex</p> <p><b>Insulina levemir (Detemir Flexpen ® y, Detemir Innolet ®)</b>                      Pluma precargada 100 UI/mL 3 mL. No contiene látex                      Sistema graduado de dosificación incorporado al dispositivo                      Las novedades aportan alguna mejora relacionada con la seguridad/pauta de administración, frente a otros medicamentos ya disponibles.</p>
Mezclas bifásicas	
<p><b>No incluidas en la GFT</b></p>	<p><b>Insulina lispro protamina (Humalog Mix 25 Pen ®)</b> No disponible datos de látex  <b>Insulina aspart protamina (Novomix 30 FlexPen ®)</b> No contiene látex                      Pluma precargada 100 UI/mL 3 mL.                      Sistema graduado de dosificación incorporado</p> <p>La disponibilidad de dos mezclas permite garantizar la continuidad de tratamientos y educación diabetológica en la transferencia del paciente entre niveles asistenciales (hospitalización vs atención primaria de salud).</p>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD003287. Review Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 1.
2. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzler TW, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD005613. Review
3. Oikarine R, Bernbum M, Mooradian D. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65:325-340.
4. McMahon GT, Dluhy RG. Intention to Treat — Initiating Insulin and the 4-T Study. *N Eng J Med* 2007;357:1759-61.
5. Simpson D, McCormack PL, Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Insulin Lispro - A Review of its Use in the Management of Diabetes Mellitus. *Drugs* 2007;67:407-434.
6. Fichas Técnicas de diversas especialidades: Actrapid®, Novorapid®, Humalog®, Apidra®, Lantus®, Levemir®, Insulatard®, Mixtard®, Novomix®.
7. Aragón A, Oliván B, Manzano P, Lucas T. Las nuevas insulinas: Revisión, Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2004;28:41-9.
8. Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness [Technology Report no 87]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2007.
9. Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, Campbell K. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness [Technology Report number 92]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
10. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-totarget basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med* 2008;25:442-9.
11. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408-16.
12. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2007;24:635-42.
13. Weinzimer SA, Ternand C, Howard C, Chang CT, Becker DJ, et al. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:210-5.
14. Plank J, Wutte A, Brunner G, Siebenhofer A, Semlitsch B, et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2053-7.
15. Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:439-44.
16. Cervera-Casino P, Royo-Garrido A. Análogos de insulina: un pequeño paso para el hombre, un gran "peso" para la sociedad. *Aten Primaria* 2006;37:363-4.
17. Servicio Madrileño de Salud. Actualización del tratamiento insulínico de la diabetes. *Notas Farmacoterapéuticas* 2007: 14 (2).
18. Becerril F, Prats M, Pata C, Torres R. Insulinas: ¿cuándo humanas, cuándo análogos?. *El Comprimido* nº 14, julio de 2008.