

Sumario

ACTUALIZACIÓN EN INSULINAS

n INTRODUCCIÓN

n ANÁLOGOS DE INSULINA HUMANA

A. ANÁLOGOS DE INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA

B. FÓRMULAS PREMEZCLADAS (INSULINAS ANÁLOGAS BIFÁSICAS)

C. ANÁLOGOS DE INSULINA DE ACCIÓN LENTA

n OTROS SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINA

A. BOMBAS DE INFUSIÓN CONTINUA

B. INSULINA INHALADA

n SITUACIÓN DEL MERCADO FARMACÉUTICO DE INSULINAS

ACTUALIZACIÓN EN INSULINAS

1. Los **análogos de insulina de acción rápida** han demostrado un **modesto beneficio** global frente a las insulinas convencionales en pacientes con **DM1**, por lo que sólo estarían indicados en pacientes seleccionados. En pacientes con DM2 no está demostrado este beneficio.
2. La posible aportación de los **análogos de acción lenta (Glargina)** se centra en pacientes con **episodios hipoglucémicos nocturnos**. En DM2 no deben considerarse tratamiento de rutina, debido a la menor frecuencia de episodios hipoglucémicos en estos pacientes.
3. **Se necesitan estudios que aporten datos sobre el beneficio y seguridad a largo plazo de estos análogos**, así como más información acerca de su uso en niños, ancianos y mujeres embarazadas.
4. **Queda por establecer el efecto a largo plazo** de los análogos de insulina en la incidencia de **complicaciones micro y macrovasculares** asociadas a la diabetes y en la mortalidad.
5. El tratamiento de pacientes con **bombas de infusión continua de insulina** se gestiona en la CAPV en el ámbito hospitalario, según las indicaciones establecidas en la **Instrucción 6/2004 de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud**.

INTRODUCCIÓN

En la pasada década se han producido varios avances que han mejorado el abordaje del paciente diabético. Por un lado, los resultados de dos grandes estudios, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) en diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) en diabetes mellitus tipo 2 (DM2), demostraron que el control glucémico estricto reduce el riesgo de las complicaciones vasculares a largo plazo. Entre las medidas de este control se incluyen controles frecuentes de glucemia, plan de comidas, dieta, ejercicio y administración de insulina en DM1 y antidiabéticos orales y/o insulina en DM2^{1,2}.

Por otro lado, se han desarrollado los denominados **análogos de insulina humana** con el objetivo de **mejorar el perfil farmacocinético** de las insulinas convencionales y superar así las limitaciones que éstas presentaban en algunos pacientes para mantener un control glucémico adecuado: hiperglucemia postprandial (por comienzo de acción lento en el caso de la insulina soluble o regular de acción corta) o hipoglucemia nocturna (debido a los picos de acción en el caso de insulina intermedia o NPH)^{2,3}.

Por último, la tecnología ha permitido disponer de **nuevos sistemas de administración** de insulina más precisos (bombas de infusión continua) y menos cruentos (insulina inhalada)¹.

Hay que señalar que a lo largo del año 2004 se han producido cambios importantes en el mercado farmacéutico de insulina, ya que algunas presentaciones han dejado de comercializarse y a la vez han ido apareciendo otras nuevas. Además, se han producido algunos cambios de denominación en diversas presentaciones (principalmente en las insulinas NPH) que pueden estar causando confusión acerca de la situación de las insulinas. El objetivo principal de este boletín es valorar los análogos de insulina y proporcionar una visión actualizada de las insulinas disponibles.

ANÁLOGOS DE INSULINA HUMANA

El cambio en la secuencia de aminoácidos de la insulina humana mediante técnicas de recombinación genética ha hecho posible el desarrollo de otras formas de insulina: los análogos de acción rápida y los de acción basal o lenta. **Los análogos de acción rápida** tienen menor tendencia a asociarse en complejos hexaméricos que la insulina humana y se absorben con más facilidad, por lo que su comienzo de acción es más rápido, el pico más elevado y la desaparición del efecto más rápida. **Los análogos de acción lenta** producen una liberación de insulina más lenta y sin picos, por lo que disminuye la frecuencia de las hipoglucemias nocturnas³.

A- ANÁLOGOS DE INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA

Estos análogos incluyen **INSULINA LISPRO** (Humalog®) e **INSULINA ASPART** (Novo Rapid®).

Debido a su perfil farmacocinético (rápido comienzo de acción y duración de acción más corta), (tabla 1) el tratamiento con estos análogos es actualmente promovido con ventajas potenciales en lo que se refiere al control metabólico postprandial y reducción de la incidencia de los episodios hipoglucémicos entre comidas para pacientes con diabetes mellitus. Además, pueden ser administrados inmediatamente

antes de las comidas o incluso después de comer cuando sea necesario^{1,4}.

En una revisión Cochrane que incluye 42 ensayos clínicos en los que se comparan los análogos de insulina de acción rápida con las insulinas convencionales, los análogos disminuyen los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) un 0,1% más que las insulinas convencionales en DM1, (disminución discreta aunque estadísticamente significativa), pero no en DM2. Además, parecen reducir la incidencia de hipoglucemia severa tanto en DM1 como en DM2, pero no la incidencia global de hipoglucemia. Los propios autores de esta revisión concluyen que estos resultados indican sólo un modesto beneficio de los análogos de acción rápida en la mayoría de los pacientes tratados con insulina, y señalan que el 83% de los estudios incluidos en el análisis son de escasa calidad metodológica, por lo que sugieren una actitud cautelosa a la fuerte promoción comercial de los mismos hasta que se disponga de estudios bien diseñados que aporten datos sobre la eficacia y seguridad a largo plazo⁴.

Además, no se dispone de datos suficientes acerca del uso de estos análogos rápidos en niños menores de 6 años, ancianos, embarazadas y en la lactancia^{3,4} y tampoco hay estudios que comparen insulina aspart e insulina lispro directamente, aunque sus efectos en los niveles de HbA_{1c} parecen ser similares⁵.

La similitud estructural de los análogos de insulina con el factor de crecimiento tipo insulínico (IGF-I), cuyos efectos son mitogénicos principalmente, ha causado preocupación con respecto a la progresión de complicaciones tardías de la diabetes (retinopatía) y al potencial efecto mitogénico y carcinogénico de los análogos de insulina, especialmente con su uso a largo plazo. A pesar de estas propiedades potencialmente adversas de los análogos, actualmente sólo se dispone de datos muy limitados sobre la seguridad a largo plazo. Además, los pacientes con complicaciones microvasculares han sido excluidos de la mayoría de los estudios clínicos⁴.

Según las recomendaciones del Instituto Británico para la Excelencia Clínica (NICE) en el tratamiento de la DM1 en adultos, los análogos rápidos deberían ser utilizados como alternativa a las insulinas convencionales para el control postprandial en los siguientes casos⁶:

Recomendaciones de uso de los análogos rápidos de insulina del NICE⁶

Diabetes mellitus tipo 1

- Pacientes en los que los episodios de hipoglucemia inter-prandial o nocturna suponen un problema.
- Pacientes a los que les resulta problemático tener que picar entre comidas para mantener un adecuado nivel de glucosa en sangre.

Actualmente no disponemos de recomendaciones claras sobre el uso de análogos rápidos en DM2⁶. Debido a los discretos beneficios mostrados en este grupo de pacientes⁴, y a que la insulina generalmente en estos casos se asocia a tratamientos orales, el uso rutinario de los análogos rápidos en DM2 podría no estar justificado.

B- FÓRMULAS PREMEZCLADAS (INSULINAS ANÁLOGAS BIFÁSICAS): Humalog Mix®, Novomix®.

Son combinaciones de análogos de insulina de acción rápida con su correspondiente asociación protamínica de acción lenta³. De esta forma, se consigue enlentecer la absorción de forma similar a la insulina convencional intermedia (NPH). Con estas insulinas bifásicas los efectos en los niveles de HbA_{1c} y la incidencia de hipoglucemia son similares a los observados con las combinaciones de insulina convencional bifásica, aunque mejoran el control de la glucemia postprandial⁵.

C.- ANÁLOGOS DE LA INSULINA DE ACCIÓN LENTA

INSULINA GLARGINA (Lantus®)

Insulina glargina (IG) es un análogo de larga duración de administración única diaria. Tiene un perfil farmacocinético más estable que la insulina convencional intermedia (NPH) ya que no presenta picos de

acción (tabla 1). Al tratarse de una solución, presenta menor variabilidad intra e interindividual que las suspensiones de las insulinas convencionales³.

En los ensayos realizados en comparación con insulina intermedia (NPH), IG consigue un control glucémico similar. Reduce el número de episodios hipoglucémicos nocturnos en DM1 y DM2 cuando se compara con una única dosis de insulina convencional intermedia (NPH), aunque no se observan diferencias al comparar con dos dosis de esta última^{5,7-9}. Respecto al control de la hipoglucemia sintomática y la hipoglucemia severa, no hay datos concluyentes sobre la superioridad de IG frente a insulina intermedia (NPH)⁷. La evidencia actual sugiere que los pacientes con DM2 bien controlados con insulina intermedia (NPH) pueden no obtener beneficio adicional con IG debido a la menor frecuencia de episodios hipoglucémicos en estos pacientes. Por lo tanto, IG no debe considerarse como tratamiento de rutinario en DM2^{5,7-9}.

Según los resultados de los estudios y teniendo en cuenta las recomendaciones del NICE, en pacientes en tratamiento con insulina intermedia (NPH) que consiguen un buen control metabólico con hipoglucemias mínimas o ausentes, no hay razón para cambiar a IG. Además, su coste es muy superior³.

Con este análogo de larga duración se pueden dar efectos adversos locales como dolor y/o reacciones

Recomendaciones de uso de glargina del NICE^{6,8}

<i>Diabetes mellitus tipo 1</i>	<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Cuando con insulina intermedia (NPH) se produce hipoglucemia nocturna, hiperglucemia matutina o no se consigue buen control. • Cuando el paciente usa análogos rápidos en las comidas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que necesitan ayuda para pincharse. • Pacientes que presentan calidad de vida limitada por los episodios hipoglucémicos sintomáticos recurrentes. • Pacientes que necesitan la administración de dos dosis de insulina basal además del tratamiento con fármacos orales.

en el lugar de la inyección más frecuentes que con insulina intermedia (NPH)³. Actualmente, al igual que sucede con los análogos rápidos, existen dudas sobre el potencial efecto mitogénico de IG y su posible relación con la aparición de tumores, retinopatías y nefropatías en su uso a largo plazo^{2,3}. La FDA ha solicitado al laboratorio fabricante la realización de un ensayo de fase 4 para determinar el papel de IG en el desarrollo de retinopatías. Este estudio está previsto que finalice en abril del año 2005¹⁰.

Por otro lado, son necesarios más datos sobre la eficacia y seguridad de IG en niños menores de 6 años, ancianos, embarazadas y en la lactancia^{3,7,8}.

INSULINA DETEMIR (Levemir®)

Insulina detemir (ID) es un análogo de acción lenta que se administra una o dos veces al día. En los ensayos frente a insulina intermedia (NPH) realizados hasta la fecha, la mayoría en DM1, se ha observado que ID no difiere en el control glucémico (nivel de HbA_{1c}).

Reduce la hipoglucemia nocturna pero no los eventos hipoglucémicos globales^{5,11}.

Esta prevista su comercialización en España a lo largo del año 2005.

OTROS SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINA

A- BOMBAS DE INFUSIÓN CONTINUA

La bomba o sistema de infusión subcutánea continua de insulina consiste en un aparato electromecánico del tamaño de una baraja de cartas que bombea insulina desde un reservorio a un ritmo prefijado¹². Con este sistema de administración continua se pretende cubrir las necesidades de insulina de una forma más fisiológica, con el objetivo de conseguir un mejor control metabólico, minimizar el riesgo de hipoglucemias y mejorar la calidad de vida de los pacientes¹³.

El tratamiento mediante la administración de insulina a través de bombas de infusión continua se muestra eficaz en algunos pacientes con DM1 que difícilmente logran regularse con otro tipo de terapia insulínica¹⁴.

La Instrucción 6/2004 del Director General de Osakidetza/ Servicio Vasco de Salud¹⁴ regula la provisión de dispositivos implantables y su material fungible para la administración continua de insulina en pacientes no hospitalizados. La indicación, el control y el seguimiento de los pacientes candidatos a utilizar bombas de infusión continua de insulina se realiza desde los Servicios de Endocrinología hospitalarios autorizados de nuestra comunidad según el documento de consenso del Consejo Asesor de la Diabetes de Euskadi. La bomba y el material fungible necesario para su uso son financiados según las condiciones de esta Instrucción.

Las bombas están siendo indicadas clínicamente en la actualidad en los siguientes tipos de diabéticos tipo 1¹⁴:

- Mujeres no controlables con insulina inyectada subcutáneamente y que deciden quedarse embarazadas.
- Diabéticos no controlables con tratamiento habitual subcutáneo o que producen importantes hiperglucemias en ayunas o nocturnas por el "fenómeno alba".
- Pacientes insulín dependientes que presentan múltiples reingresos por descompensaciones.
- Pacientes insulín dependientes que presentan necesidades específicas por su desarrollo profesional (viajantes, comerciales, etc..., que tienen comidas de trabajo frecuentes o en horarios no previsibles o rutinarios).

B- INSULINA INHALADA

En un intento de encontrar sistemas de liberación de insulina menos cruentos se han investigado otras vías de administración de insulina: oral, nasal e inhalada. La insulina oral presenta limitaciones por la acidez del estómago y por las enzimas digestivas. La insulina nasal, debido a los problemas de absorción variable e irritación de mucosas, tiene limitada utilidad. La insulina inhalada es la más prometedora desde el punto de vista clínico, aunque no está comercializada en la actualidad. Esta insulina podría ser una alternativa a la insulina de acción corta, pero las insulinas de acción larga deberán seguir administrándose por vía subcutánea. El beneficio más importante parece ser la satisfacción y la calidad de vida de los pacientes¹⁵. Sin embargo, se desconocen los efectos a largo plazo de la insulina inhalada a nivel pulmonar y el efecto en pacientes con patología pulmonar asociada (asmáticos, EPOC, fumadores)^{3,15}.

Los sistemas de liberación de insulina en aerosol son similares a los inhaladores utilizados en el asma³. Por otro lado, su baja biodisponibilidad exige utilizar dosis mayores que con las insulinas subcutáneas y esto puede hacer que esta vía de administración no sea coste/efectiva¹⁵.

SITUACIÓN DEL MERCADO FARMACÉUTICO DE INSULINAS

En la siguiente tabla se recogen las diferentes especialidades farmacéuticas que contienen insulina actualmente disponibles en el mercado.

	INSULINAS HUMANAS CONVENCIONALES		ANÁLOGOS DE INSULINA HUMANA	
	PRESENTACIÓN COMERCIAL	PVP €	PRESENTACIÓN COMERCIAL	PVP €
RÁPIDAS	VIALES: - HUMULINA REGULAR (L) - ACTRAPID (N)	16,85 15,59	<i>LISPRO</i> VIALES: - HUMALOG (L)	23,34
	SISTEMAS DESECHABLES: - HUMAPLUS REGULAR (6 plumas 3 ml) (L) - ACTRAPID INNOLET (5 plumas 3 ml) (N)	35,17 40,51	SISTEMAS DESECHABLES: - HUMALOG PEN (5 plumas de 3 ml) (L) - HUMALOG HUMAJECT (5 plumas de 3 ml) (L) <i>ASPART</i> SISTEMAS DESECHABLES: - NOVORAPID FLEXPEN (5 plumas de 3 ml) (N)	51,14 42,71 50,12
INTERMEDIAS	VIALES: - HUMULINA NPH (L) - INSULATARD (N) (*)	16,85 15,59	<i>GLARGINA</i> VIALES: - LANTUS (A)	55,85
	SISTEMAS DESECHABLES: - HUMAPLUS NPH (6 plumas 3 ml) (L) - HUMULINA NPH PEN (6 plumas 3 ml) (L) - INSULATARD NOVOLET (5 plumas 3 ml) (N) (*),(**) - INSULATARD INNOLET (5 plumas 3 ml) (N) (*) - INSULATARD FLEXPEN (5 plumas 3 ml) (N) (*)	35,17 49,69 28,40 40,51 40,51	SISTEMAS DESECHABLES: - LANTUS OPTISET (5 bolígrafos de 3 ml) (A)	83,77
MEZCLAS	VIALES: - HUMULINA 20/80 (L) - HUMULINA 30/70 (L) - MIXTARD 30 (N) - HUMULINA 50/50 (L)	16,51 16,51 15,59 16,51	<i>LISPRO</i> SISTEMAS DESECHABLES: - HUMALOG MIX 25 PEN (5 plumas de 3 ml) (L) - HUMALOG MIX 50 PEN (5 plumas de 3 ml) (L)	53,13 53,13
	SISTEMAS DESECHABLES: - MIXTARD 10 NOVOLET (5 plumas de 3 ml) (N) (**) - MIXTARD 20 NOVOLET (5 plumas de 3 ml) (N) (**) - HUMAPLUS 30/70 (6 plumas 3 ml) (L) - HUMULINA 30/70 PEN (6 plumas 3 ml) (L) - MIXTARD 30 NOVOLET (5 plumas de 3 ml) (N) (**) - MIXTARD 30 INNOLET (5 plumas de 3 ml) (N) - MIXTARD 40 NOVOLET (5 plumas de 3 ml) (N) (**) - MIXTARD 50 NOVOLET (5 plumas de 3 ml) (N) (**)	28,40 28,40 35,17 49,69 28,40 40,51 28,40 28,40	<i>ASPART</i> SISTEMAS DESECHABLES: - NOVOMIX 30 FLEXPEN (5 plumas de 3 ml) (N)	52,07
LENTAS	VIALES: - MONOTARD (N) - ULTRATARD (N)	15,59 15,59		

(*) Durante el 2004 han sufrido cambio de nomenclatura, ya que anteriormente todas las insulinas Insulatard llevaban las siglas NPH.

(**) El sistema Novolet se dejará de comercializar a lo largo del año 2005.

Laboratorios: (N) Novo Nordisk (L) Lilly (A) Aventis

Fuente de datos: <http://www.lilly.es>, <http://www.novonordisk.com> y Nomenclator de Especialidades Farmacéuticas del Ministerio de Sanidad y Consumo, diciembre 2004.

Tabla 1: **Farmacocinética de los diferentes tipos de insulina**

TIPO DE INSULINA	COMIENZO DE ACCIÓN	ACCIÓN MÁXIMA	DURACIÓN DE ACCIÓN
Insulina humana rápida	< 30 min	1-4 h	8 h
Análogos de acción rápida (Aspart y Lispro)	< 20 min	1-3 h	2-5 h
Insulina humana intermedia (NPH)	< 1,5 h	2-12 h	20-24 h
Análogos de acción lenta (Glargina)	1-2 h	(*)	>24 h
Mezclas de insulina humana convencional	< 60 min	2-8 h	20-24 h
Mezclas de análogos	< 20 min	1-4 h	15-24 h
Insulina humana lenta	2,5-4 h	4-24 h	24-32 h

Datos obtenidos de las fichas técnicas para administración subcutánea.
(*) sin pico pronunciado de acción máxima.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Patxi Ezkurra (Médico de Familia de la U.A.P. de Zumaia) y al Dr. José Antonio Vázquez (Catedrático de Medicina en la UPV/EHU, Servicio de Endocrinología del Hospital de Cruces), ambos miembros del Consejo Asesor de la Diabetes de Euskadi, la revisión del texto así como sus acertados comentarios y sugerencias.

BIBLIOGRAFÍA

- Couper JJ, Prins JB. Recent advances in therapy of diabetes. *MJA*. 2003;179:441-7.
- Barnett AH. A review of basal insulins. *Diabet. Med.* 2003;20(11):873-85.
- Aragón A, Oliván B, Manzano P, Lucas T. Las nuevas insulinas: Revisión. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2003;28:41-9.
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Análogos de insulina de acción rápida versus insulina humana regular en pacientes con diabetes mellitus. En: *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software.
- Update on insulin analogues. *DTB*. 2004;42(10):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/CG015NICEguideline>
- Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverly C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess*. 2004;8(45).
- National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes-insulin glargine. *Technology Appraisal Guidance-Nº53*. December 2002. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
- The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Insulin glargine for type 2 diabetes. *Issues In Emerging Health Technologies*. 2004:59.
- Rigueira AI. Insulina glargina. *Hoja Evaluación Terapéutica*. Servicio de Salud del Principado de Asturias. 2004;6(1).
- The Canadian Coordinating Office For Health Technology Assessment (CCOHTA). Insulin detemir for diabetes mellitus. *Emerging drug list*. 2004:59.
- Agència d'Evaluación de Tecnologia i Requerca Mèdiques. El tratamiento con bomba externa de infusión continua de insulina en pacientes con diabetes tipo 1. Informe técnico INO1/2000, enero 2000.
- Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess*. 2004;8(43).
- Osakidetza/Servicio Vasco de Salud. Instrucción Nº6/2004. Provisión de dispositivos implantables y su material fungible para la administración continua de insulina, mórficos y otros fármacos en pacientes no hospitalizados. Director General de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud. Vitoria, junio 2004.
- Royle P, Waugh N, McAuley L, McIntyre L, Thomas S. Insulina inhalada para la diabetes mellitus. En: *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update software.

Fecha de revisión bibliográfica: diciembre 2004

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpuru, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Arrate Bengoa, Arriñu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Anabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesus Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Mª José López, Javier Martínez, Javier Meana, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Consejo Asesor de la Diabetes

