

## INFORME DE EVALUACIÓN

### INSULINA GLARGINA

### APORTA ALGO

Nombre Comercial y presentaciones: LANTUS® (Aventis Pharma)  
Sol. inyectable vial 100 UI/ml 10 ml (52,92 €)  
Sol. inyectable 5 ml 3 jeringas precargadas (79,38 €)  
Sol. inyectable 3 ml 5 cartuchos (79,38 €)

Condiciones de dispensación: Con receta médica  
Fecha de evaluación: Febrero 2006  
Fecha de comercialización: Diciembre 2003  
Procedimiento de autorización: Centralizado

### Indicaciones aprobadas<sup>1</sup>:

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años, cuando se precise tratamiento con insulina.

### Mecanismo de acción<sup>1-10</sup>:

La insulina glargina (IG) es un análogo de la insulina, de acción prolongada, obtenido por tecnología de ADN recombinante utilizando cepas de *Escherichia coli*. El mecanismo de acción es el mismo que el del resto de las insulinas.

La IG y la insulina humana han demostrado ser equipotentes cuando se han administrado por vía intravenosa. El inicio de acción de la IG subcutánea es más lento que el de la insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH) humana (1,11 horas vs 0,71 horas;  $p < 0,08$ ), el pico de actividad más suave y la duración del efecto más prolongado tanto en diabéticos como en voluntarios sanos (22,8 horas vs 13,8 horas;  $p < 0,002$ ).

La respuesta fisiológica a la hipoglucemia inducida por IG o insulina humana regular es similar. Existe una variabilidad intraindividual e interindividual en la actividad de los análogos de la insulina y de la insulina NPH. La variabilidad intraindividual parece ser que podría ser menor con la IG que con la insulina NPH o la ultralenta.

### Datos farmacocinéticos:

Los cambios estructurales introducidos en la IG respecto a la insulina humana (añadir dos argininas al carbono terminal de la cadena B y reemplazar el carbono terminal de la cadena A por glicina) condicionan que la solubilidad sea máxima al pH ácido de la solución de inyección pero baja a pH neutro. Tras su inyección vía subcutánea, se forman unos microprecipitados que liberan continuamente pequeñas cantidades de IG, prolongan la duración de acción y proporcionan una curva concentración/tiempo sin picos, los cuales sí aparecen con NPH humana e insulina ultralenta<sup>11</sup>. A las formulaciones de IG se han añadido pequeñas cantidades de zinc, que alargan el tiempo de absorción. Después de 24 horas de

la administración, un 50% de la dosis permanece en el lugar de la inyección (tras 48 horas permanece un 20%). No se han detectado diferencias relevantes en la absorción ni en las concentraciones plasmáticas en función del lugar de administración de la IG a voluntarios sanos o diabéticos tipo 1 o tipo 2 (abdomen, brazo o pierna). La IG se degrada parcialmente en el tejido subcutáneo formando metabolitos activos, los cuales tienen una actividad hipoglucemiante similar a la de la IG. Las concentraciones plasmáticas de la IG y sus metabolitos son similares. El tiempo de vida media de la IG y la NPH es similar<sup>1-6,8-10</sup>. Hay poca información de la farmacocinética. Según un estudio realizado con 15 pacientes diagnosticados de diabetes mellitus 1 (DM1) y de 12 días de duración, no se detectó acumulación en el lugar de inyección después de la administración de dosis múltiples. No se han detectado cambios en la eficacia y seguridad en función de la edad y el género. Hay poca información de los cambios farmacocinéticos de la IG en determinadas situaciones: raza, insuficiencia hepática, insuficiencia renal<sup>1,3,9</sup>.

### **Posología y forma de administración**<sup>1,8,9,10</sup>:

- Se administra por vía subcutánea y es preciso tener las mismas precauciones que con el resto de insulinas.
- No hay que mezclarla con otras insulinas ni diluirla.
- La dosificación de insulina y el horario se ha de ajustar de acuerdo con las necesidades de cada paciente y debe administrarse a la misma hora.
- En la diabetes mellitus 2 (DM2), se puede administrar junto con fármacos antidiabéticos orales (ADO).
- En **niños**, sólo hay evidencia de eficacia de IG administrada por la tarde-noche en mayores de 6 años, por lo que no se recomienda, hasta el momento, ni cambiar la posología ni emplearla en niños más pequeños.
- Si se cambia una pauta de tratamiento con insulina de acción intermedia o larga a IG, se han de intensificar los controles al paciente durante las primeras semanas. Puede ser necesario ajustar las dosis e intervalos de administración de las insulinas y de los ADO. En caso de cambiar el tratamiento de insulina NPH (dos veces al día) a IG (1 vez por la noche), se recomienda reducir las dosis entre un 20% y un 30% durante las primeras semanas de tratamiento, con el fin de reducir el riesgo de hipoglucemia nocturna y matutina. Esta reducción hay que compensarla como mínimo aumentando las dosis de insulina que se administra antes de las comidas y por otra parte ir ajustando las pautas de forma individual en el transcurso del tiempo. Un inconveniente de las insulinas de acción prolongada es que la recuperación de las hipoglucemias puede retardarse.
- Los pacientes tratados con dosis elevadas de insulina por la presencia de anticuerpos antiinsulina humana pueden tener una mejor respuesta al tratamiento. Por lo tanto, puede ser necesario ajustar las dosis de insulina.
- También puede ser necesario ajustar las dosis en caso de variaciones en el peso, en el estilo de vida, en el horario de la administración u otras circunstancias que puedan favorecer la aparición de hiperglucemia o hipoglucemia.
- Se recomienda guardar todos los viales en el frigorífico a una temperatura de entre 2 y 8°C y, en cualquier caso, mantenerlos apartados de fuentes de calor y de la luz. En caso de no poder guardarlos en el frigorífico, el periodo de conservación del vial de 10 ml es, como máximo, de 28 días.

## Datos de eficacia:

Hemos identificado 17 publicaciones de ensayos clínicos en adultos, 10 en DM1<sup>12-21</sup> y 7 en DM2<sup>22-28</sup>. El seguimiento medio ha sido inferior a 23 semanas en DM1 y a 31 semanas en DM2. Se han realizado dos ensayos randomizados<sup>29,30</sup> en niños o adolescentes (con un seguimiento medio de 16 semanas). Catorce de los diecisiete estudios han sido abiertos, comparando la IG (1 vez al día) con insulina NPH (1 o dos veces al día). En los estudios en DM1 se utilizaron, además, insulinas rápidas convencionales o insulina lispro (en 3 ensayos) preprandiales. En los pacientes con DM1, las dosis de insulina se ajustaron hasta tener glucemias basales entre 4,4 y 6,7 mmol/L (80 y 120 mg/dl) y en los pacientes con DM2 hasta tener glucemias basales entre 4,4 y 7,8 mmol/L (80 y 140 mg/dl).

En algunos de los ensayos se ha utilizado más de una formulación de IG, con concentraciones de zinc de 30 u 80 mcg/ml. La variable principal de eficacia ha sido, para los estudios de corta duración, la glucemia plasmática en ayunas -GPA- o la glucemia en sangre en ayunas -GSA- y, para los estudios de más de 4 semanas de duración, la hemoglobina glicosilada -HbA1c-. La mayoría de los estudios tienen poco poder estadístico y no siempre aparece la información de los cambios en las medianas o las medianas ajustadas por las variables principales y secundarias, dificultando la comparación de los resultados. No se ha evaluado la eficacia sobre las complicaciones de la diabetes (cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar, etc.) ni tampoco sobre la morbimortalidad.

### Eficacia en pacientes con DM1: (Tabla1)

- ❖ **HbA1c:** la eficacia de la IG y la NPH sobre la reducción de la HbA1c ha sido variable. Las diferencias absolutas de disminución de HbA1c se han situado entre 0,05 favorable para la NPH<sup>14,16</sup> y 0,53 favorable para la IG<sup>21</sup>. En los estudios en que IG se comparó con bombas de infusión subcutánea continua de insulina, las reducciones de la HbA1c fueron similares<sup>31-32</sup>. Los resultados de los ensayos clínicos referenciados en la tabla 1 muestran que la media ponderada de la reducción absoluta de la HbA1c es de - 0,21% y - 0,17% para la IG y la NPH respectivamente.
- ❖ **Glucemia:** cuando las dosis basales de insulina administradas han sido similares, la reducción de la glucemia con IG o NPH suele ser similar. Cuando se analizan los datos de forma global, en la mayor parte de los ensayos las reducciones de la glucemia en ayunas (medida en sangre total o en plasma según el ensayo) son superiores con IG. Al comparar la IG con NPH administrada cada 12 horas (con dosis de IG un 70% superiores a la dosis de la NPH por la noche) la reducción de la glucemia por la IG ha sido superior. Mientras que al comparar la IG y NPH administrada una vez al día, los resultados sobre la glucemia no han sido sustancialmente diferentes. Los resultados de los ensayos clínicos referenciados en la tabla 1 muestran que la media ponderada de la reducción absoluta de la glucemia plasmática en ayuno es de - 1,55 mmol/L y - 0,48 mmol/L para la IG y NPH respectivamente (diferencia absoluta de 19 mg/dL entre los dos tratamientos).
- ❖ **Grado de control de la glucemia:** en tres de los ensayos con seguimiento superior a 16 semanas en los que se ha medido el porcentaje de pacientes con buen control (glucemia en sangre <6,7 mmol/L, es decir <120mg/dL), éste ha sido superior para la IG (29.6% - 49%) vs la NPH (16.8% - 24%), aunque no siempre se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

- ❖ **Calidad de vida:** en un ensayo europeo con 517 pacientes con DM1 (474 incluidos en el análisis), se evaluó la satisfacción con el tratamiento y el bienestar a partir de 2 cuestionarios, administrados al inicio del tratamiento y después de 8, 20 y 28 semanas. El *Diabetes Treatment Satisfaction* (DTSQ) mide la satisfacción con el tratamiento (6 ítems), la percepción de hipoglucemia (1 ítem) y de hiperglucemia (1 ítem). El *Well-being Questionnaire* (W-BQ) mide el estado de bienestar a partir de 22 ítems. Los resultados de este ensayo sugieren que la calidad de vida con IG no es inferior que con NPH: la mejora en la puntuación en la semana 20 fue superior en el grupo de IG en comparación con el de la NPH ( $p < 0,046$ ) y la percepción de hipo e hiperglucemia en la semana 8 fue inferior en el grupo de la IG ( $p < 0,0162$ )<sup>33</sup>.
- ❖ **Niños y adolescentes:** en niños, sólo se ha evaluado la pauta de IG por la noche y, sobre todo, en mayores de 6 años. La evidencia de eficacia es limitada, la mayoría de los estudios no son aleatorizados y suelen estar disponibles sólo en forma de resúmenes. En el mayor ensayo realizado en niños y adolescentes, las diferencias fueron favorables para la IG en cuanto a la glucemia plasmática en ayunas y al control de la glucemia. Y fueron similares en cuanto a la reducción de la HbA1c después de 28 semanas de seguimiento<sup>1-4,6,8-10,29,30</sup>.

#### **Eficacia en pacientes con DM2:** (Tabla 2)

Los ensayos realizados en pacientes con DM2 se han hecho tanto en pacientes tratados e inadecuadamente controlados con ADO como en pacientes insulinizados, comparando IG con la NPH.

- ❖ **HbA1c:** en la mayoría de los ensayos, no se detectan diferencias en la reducción de HbA1c entre IG y NPH (inferiores al 1% en la mayoría de estudios). En los ensayos en los que se hace un control más estricto de glucemias, las reducciones de HbA1c son mayores y llegan a encontrarse diferencias estadísticamente significativas con NPH (1,24% para IG por la mañana *versus* 0,96 con IG por la noche *versus* 0,84 con NPH por la noche en el ensayo de Fritsche et al.). Se han realizado al menos dos metanálisis en pacientes con DM2 tratados con IG, de los cuales sólo uno ha sido publicado hasta la fecha. En el primero de ellos (con 2.304 pacientes de ensayos clínicos fase III), la reducción de HbA1c fue similar para IG y la NPH<sup>34</sup>. En el segundo (con 1.786 pacientes de ensayos clínicos fase III y IV), los resultados serían favorables para IG<sup>9</sup>.
- ❖ **Glucemia:** no se detectan diferencias en las reducciones de GPA o GSA ni en los ensayos a corto plazo ni en los ensayos a largo plazo.
- ❖ **Grado de control de la glucemia:** en la mayoría de ensayos no se detectan diferencias en el porcentaje de pacientes bien controlados. Sólo en el ensayo de Fritsche et al., las diferencias en el % de pacientes con HbA1c  $< 7,5\%$  son superiores y estadísticamente significativas para la pauta de IG por la mañana frente a IG por la noche y la NPH por la noche (43% *versus* 33% y 32% respectivamente).
- ❖ **Calidad de vida:** en un último ensayo de 52 semanas de duración con 432 pacientes diagnosticados de DM2, se evaluó la satisfacción de los pacientes con el cuestionario DTSQ, comparando IG con NPH. En la semana 36, todos los pacientes estaban satisfechos con el tratamiento pero las diferencias eran favorables para la IG ( $p = 0,033$ ).

Los pacientes que estaban más satisfechos fueron los previamente tratados con insulinas<sup>3,8,9</sup>.

**¿Qué pauta de IG es mejor?** En un ensayo en DM1 la IG administrada a diferentes horas del día, se observó que el control de la HbA1c% en DM1 es similar cuando se administra la IG por la mañana, a la hora de la cena o por la noche. La incidencia de hipoglucemias nocturnas es menor cuando se administra la IG por la mañana (60%) en comparación con la administración junto con la cena (72%) o en el momento de acostarse (78%);  $p=0,0013^4$ . El estudio de Rosetti tampoco mostró diferencias entre la administración junto con la cena (8,1 hipoglucemias por paciente y mes) o en el momento de acostarse (7,7)<sup>19</sup>.

En un ensayo en DM2, las reducciones de la HbA1c fueron similares entre NPH e IG por la noche y superiores con IG por la mañana. La incidencia global de hipoglucemias fue similar entre los tres grupos pero las hipoglucemias nocturnas fueron menos frecuentes en el grupo con la IG por la mañana (17% IG mañana, 23% IG noche y 38% NPH;  $p<0,001$ )<sup>27</sup>.

### Datos de seguridad:

- Reacciones adversas: el perfil de seguridad es similar al del resto de insulinas. La información de seguridad de la que se dispone proviene fundamentalmente de los ensayos clínicos<sup>1,4,8-10</sup>.

**Hipoglucemia** (ver tablas 1 y 2). Es la reacción adversa más frecuente y clínicamente relevante de las insulinas y de la mayoría de fármacos hipoglucemiantes. Las hipoglucemias al inicio del tratamiento parecen relacionarse directamente con la adecuación de la dosificación. La incidencia de hipoglucemia depende que se haga una titulación de dosis estricta. Es menor para la IG cuando se cambia de una pauta de NPH una vez al día a IG y superior cuando se cambia de una pauta de NPH 2 veces al día a IG. La incidencia de hipoglucemias sintomáticas e hipoglucemias graves suele ser similar en los estudios a corto plazo. El análisis de los resultados de los estudios clínicos es complejo en el sentido de que se muestran los resultados de diversas variables: hipoglucemias en conjunto, sintomáticas o no, nocturnas o diurnas, leves y graves, etc.

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Como se puede ver en la tabla 1, la mayor parte de los estudios no encuentran diferencias significativas entre la IG y la NPH en cuanto a las hipoglucemias sintomáticas y las graves. En cuanto a las hipoglucemias en conjunto y las nocturnas, los resultados son heterogéneos: en unos estudios no son significativos y en otros favorables a la IG pero con una relevancia clínica diversa (reducciones relativas del riesgo que van del 4,5% hasta alrededor del 30%)<sup>1-4,8,9,12-14,16,29</sup>. En la práctica clínica, es difícil tanto el diagnóstico de las hipoglucemias nocturnas como la selección de pacientes con elevado riesgo de hipoglucemias. Por tanto, el efecto de la IG -si existe- es modesto y su papel se restringiría sólo a los pacientes con hipoglucemias nocturnas asociadas al tratamiento con insulina NPH o similar.
- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Como se puede ver en la tabla 2, los resultados de las diversas publicaciones que han estudiado las hipoglucemias son heterogéneos. La mayor parte de los estudios no encuentran diferencias

significativas entre la IG y la NPH en cuanto a las hipoglucemias graves. En las hipoglucemias en conjunto y en las nocturnas sólo dos y cuatro de los ocho trabajos han mostrado beneficios por parte de la IG. Sólo un estudio ha mostrado reducción de la incidencia de las hipoglucemias sintomáticas. Un metanálisis que recoge seis publicaciones relativas a cuatro ensayos clínicos muestra que la IG no reduce las hipoglucemias diurnas y sí las nocturnas (28% vs 38%; NNT: 10; RRR: 26%) respecto a la NPH con pauta de una administración cada 24 horas<sup>34</sup>.

#### **Otras reacciones adversas:**

1. **Trastorno visual temporal**<sup>1,8,9,10,14</sup>. Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar una alteración del índice de refracción del cristalino. La intensificación del tratamiento con insulina y la mejora del control metabólico puede producir un deterioro temporal de la retinopatía diabética. No parece haber diferencias relevantes en la incidencia de ambas reacciones adversas en pacientes tratados con IG o NPH. Ahora bien, a requerimiento de FDA se está llevando a cabo un estudio post-comercialización que evalúa específicamente la incidencia de retinopatía grado III o IV en DM2 tratados con IG.
2. **Lipodistrofia**. En algunos ensayos clínicos con pautas que incluían la IG en el tratamiento, la incidencia de lipohipertrofia fue del 1-2%, mientras que la lipodistrofia fue infrecuente<sup>1,9</sup>.
3. **Reacciones en el punto de inyección**<sup>1,4,8-10,14</sup>. La incidencia se sitúa en el 3-4%. Entre estas reacciones se ha observado enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, tumefacción o inflamación. La mayoría de ellas se resolvieron en pocos días. En la mayoría de ensayos el dolor en el punto de inyección fue más frecuente con la IG (en uno de ellos del 6,1% con IG versus 0,3% con NPH), aunque en la mayoría de casos fue leve y no comportó la interrupción del tratamiento.
4. **Reacciones alérgicas**. Se han descrito reacciones alérgicas de aparición inmediata (angioedema, broncoespasmo, hipotensión o shock), tanto como respuesta a la IG como a sus excipientes<sup>1</sup>.
5. **Anticuerpos antiinsulina**. En algunos estudios se ha observado la presencia de anticuerpos antiinsulina como forma de reacción cruzada entre la insulina humana y la IG. Pocas veces estos anticuerpos conllevan el ajuste de las dosis para corregir la tendencia a la hiperglucemia o la hipoglucemia. En los ensayos a largo plazo, el aumento de anticuerpos se ha detectado en un 23-31% de los casos<sup>1,8,9</sup>.
6. **Retención de sodio, edema y aumento de peso**. Se ha descrito también de forma infrecuente la retención de sodio, edema y aumento de peso, especialmente en casos de tratamientos muy intensivos con insulina. No se ha evaluado en todos los ensayos el efecto de la IG sobre el peso y no podemos afirmar, de momento, que aporte beneficios en comparación con la NPH<sup>1,4,8</sup>.
7. Se sabe que cualquier cambio en la estructura de la molécula de insulina puede alterar la unión con los receptores de insulina y la afinidad por los receptores del factor de crecimiento insulin-like (IGF-1). Además en estudios "in vitro" se ha visto que la IG tiene una elevada afinidad por el receptor IGF-1 y, esto podría traducirse en un aumento de la actividad mitogénica (al igual que se ha descrito con la insulina

aspart), lo que podría mostrar que el potencial carcinogénico es superior para la IG frente a la NPH. En algunos animales (ratas y monos machos), se ha descrito la aparición de histiocitomas malignos en el lugar de la inyección con la IG. Esta reacción adversa sólo se ha visto con la inyección de dosis muy elevadas de IG y con productos de pH ácido que irritan de forma permanente el tejido subcutáneo. Algunos autores apuntan que la IG podría aumentar el potencial mitogénico de las líneas celulares con una elevada expresión de IGF-1, como el osteosarcoma humano. Se desconoce su relevancia clínica ya que no se dispone aún de seguimientos a largo plazo de pacientes tratados con IG<sup>1,7-9,35</sup>.

- Contraindicaciones<sup>1</sup>

Hipersensibilidad a IG o cualquiera de los excipientes.

- Precauciones<sup>1</sup>

1) En caso de cetoacidosis diabética, se debe administrar insulina regular por vía intravenosa y evitar la utilización de insulinas de larga duración como IG.

2) En caso de alteraciones renales, insuficiencia hepática grave y en ancianos, el metabolismo de la insulina se reduce y puede ser necesario disminuir las dosis.

3) Habrá que intensificar la supervisión de los pacientes cuando:

- .- la hipoglucemia pueda comportar consecuencias nefastas: estenosis significativa de las arterias coronarias o cerebrales, retinopatía proliferativa (especialmente cuando no ha sido tratada con láser).

- .- presenten menos síntomas de alarma de hipoglucemia: edad avanzada, con neuropatía autónoma, con largo historial de diabetes, con hipoglucemias de aparición gradual, en pacientes que han mejorado su control metabólico, con enfermedades psiquiátricas, que han cambiado el tratamiento de una insulina de origen animal a una insulina humana o bien los que están en tratamiento simultáneo con algunos medicamentos (ver interacciones farmacológicas).

- .- presenten enfermedades intercurrentes.

4) Si se detectan niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) normales o incluso bajos, es preciso considerar la posibilidad de hipoglucemias nocturnas o asintomáticas.

5) Conducción de vehículos y uso de determinados máquinas: en pacientes que tengan hipoglucemias o hiperglucemias, puede afectarse la capacidad de concentración y de reacción. Se recomienda que tomen precauciones para evitar las hipoglucemias, sobre todo si los episodios son frecuentes o cuando no se notan los síntomas de aviso.

- Interacciones con alimentos y/o medicamentos<sup>1,9,10</sup>

La ingestión inadecuada de alimentos o su omisión puede aumentar el riesgo de hiperglucemia o hipoglucemia. El consumo de alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucemiante de la insulina.

Medicamentos que pueden intensificar el efecto hipoglucemiante y aumentar la sensibilidad a la hipoglucemia (habrá que reducir las dosis de insulina):

- .- antidiabéticos orales.

- .- inhibidores de la angiotensina-convertasa (IECA).

- .- disopiramida.

- .- fibratos.

- .- fluoxetina.

- .- inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).
- .- pentoxifilina.
- .- propoxifeno.
- .- salicilatos.
- .- antibióticos tipo sulfamidas.

Medicamentos que pueden reducir el efecto hipoglucemiante (aumentar las necesidades de insulina):

- .- corticosteroides.
- .- danazol (y esteroides anabolizantes).
- .- estrógenos y progestágenos.
- .- diazóxido.
- .- diuréticos.
- .- glucagón.
- .- octreotida.
- .- isoniazida.
- .- niacina.
- .- derivados de la fenotiazina.
- .- somatotropina.
- .- fármacos simpaticomiméticos (epinefrina o adrenalina, salbutamol, terbutalina...).
- .- hormonas tiroideas.

Los bloqueadores beta-adrenérgicos, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina.

La pentamidina puede provocar hipoglucemia que, a veces, puede ir seguida de una hiperglucemia.

Los fármacos con actividad simpaticolítica (bloqueadores beta-adrenérgicos, clonidina, guanetidina o reserpina) pueden solapar los síntomas de hipoglucemia.

- Utilización en grupos especiales<sup>1,8,9,10</sup>

- .- NIÑOS: Puesto que la información de la eficacia y seguridad en niños es limitada, no se recomienda la utilización en menores de 6 años. La ficha técnica informa que en los niños la eficacia y la seguridad ha sido demostrada cuando se administra por la tarde.

- .- INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y RENAL. No hay información en lo que concierne a la eficacia y la seguridad en pacientes con alteración de la función hepática o con insuficiencia renal moderada o grave. En la insuficiencia renal se reduce el metabolismo de la insulina. En la insuficiencia hepática, se reduce el metabolismo y la gluconeogénesis. Por lo tanto, puede ser necesario reducir las dosis en ambas situaciones.

- .- ANCIANOS: Puesto que en este grupo de pacientes la identificación de hipoglucemias puede ser más difícil, se recomienda ser cauto tanto con las dosis iniciales y las de mantenimiento como a la hora de reajustar.

- .- EMBARAZO: No hay información en cuanto a la utilización en el embarazo. Los estudios en animales no han evidenciado daños sobre la madre o el feto. Se recomienda administrarla con precaución.

- .- LACTANCIA: Durante la lactancia, la única precaución que es preciso tener presente es que puede ser necesario ajustar las dosis de insulina.

**RESUMEN DEL ANÁLISIS COMPARATIVO:** Las insulinas de acción prolongada intentan imitar la secreción basal normal de la insulina endógena. Puesto que la absorción y los picos de actividad de las insulinas de acción prolongada son variables y la duración de la actividad es inferior a las 24 horas, durante el tratamiento puede aparecer hipoglucemia nocturna, hiperglucemia matutina y puede ser necesario administrar varias dosis al día. La insulina de acción prolongada ideal debería poder ser administrada una vez al día, tener un pico de actividad suave y una variabilidad mínima en la absorción. La IG es un análogo de la insulina humana de actividad prolongada que intenta aportar ventajas en eficacia y seguridad sobre las insulinas humanas de actividad intermedia y prolongada existentes en el mercado<sup>4,8,9</sup>.

## 1. EFICACIA

No hay evidencia de eficacia de la IG sobre la morbimortalidad ni sobre la reducción de las complicaciones de la diabetes (cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar, etc.). Se ha comparado con insulina isofánica NPH. Las reducciones de la glucemia en ayuno son muy poco relevantes en DM1 mientras que en DM2 no hay diferencias entre IG y NPH.

En DM1, la eficacia de la IG y la NPH sobre la reducción de la HbA1c ha sido variable, situándose las diferencias absolutas de disminución de la HbA1c entre 0,05 favorable para la NPH<sup>14,16</sup> y 0,53 favorable para la IG<sup>21</sup>. Las reducciones de la HbA1c también fueron similares en los estudios en que la IG se comparó con bombas de infusión subcutánea continua de insulina<sup>31-32</sup>. Los resultados de los ensayos clínicos referenciados en la tabla 1 muestran que la media ponderada de la reducción absoluta de la HbA1c es de - 0,21% y - 0,17% para la IG y NPH respectivamente.

En DM2, la gran mayoría de los ensayos no detectan diferencias en la reducción de la HbA1c entre la IG y NPH (suelen oscilar entre 0,35 y 0,96%). En el metanálisis de Rosentock et al. (2.304 pacientes de ensayos clínicos fase III), la reducción absoluta de HbA1c fue la misma en los dos grupos (1,0%)<sup>34</sup>. En el segundo (1.786 pacientes de ensayos clínicos fase III y fase IV), los resultados fueron favorables para la IG<sup>9</sup>.

**Conclusión: Eficacia similar.**

## 2. SEGURIDAD.

En pacientes con DM1, la mayor parte de los estudios no encuentran diferencias significativas entre la IG y NPH en cuanto a las hipoglucemias sintomáticas y las graves. Los resultados son variables en cuanto a las hipoglucemias en conjunto y las nocturnas: en unos estudios no son significativas y en otras favorables para la IG pero con una relevancia clínica diversa (reducciones relativas del riesgo que van del 4,5% hasta alrededor del 30%)<sup>1-4,8,9,12-14,16,29</sup>.

En pacientes con DM2 la mayor parte de los estudios no encuentran diferencias significativas entre la IG y la NPH en cuanto a las hipoglucemias graves. Sólo un estudio ha mostrado una reducción de las hipoglucemias sintomáticas. Dos y cuatro de los ocho trabajos han mostrado beneficios de la IG en las hipoglucemias en conjunto y en las nocturnas, respectivamente. Un metanálisis que recoge 6 publicaciones relativas a cuatro ensayos clínicos muestra que la IG no reduce las hipoglucemias diurnas y sí las nocturnas respecto de la NPH administrada una vez al día (28% vs 38%; NNT10; RRR: 26%)<sup>34</sup>.

Debido a la complejidad tanto del diagnóstico de las hipoglucemias nocturnas como de la selección de pacientes con elevado riesgo de hipoglucemia, el papel de la IG se restringe

sólo a los pacientes diabéticos con hipoglucemias nocturnas asociadas a pautas con insulina NPH cada 24 horas.

La IG produce más dolor en el punto de inyección, aunque en la mayoría de los casos es leve y no conlleva a la supresión del tratamiento. No se ha detectado diferencias clínicamente relevantes en la incidencia de reacciones adversas oculares graves (trastornos visuales temporales o retinopatía diabética grado III o IV), la capacidad mutagénica y carcinogénica, la incidencia de lipodistrofia, alergias, retención de sodio, edema ni en el aumento de peso.

**Conclusión: Seguridad similar**

### 3. PAUTA

En algunos subgrupos de pacientes puede conllevar el pasar de administrar insulina NPH 2 veces al día a IG 1 vez al día.

**Conclusión: Ventajas en la pauta en pacientes tratados con NPH 2 veces al día.**

**4. COSTE** se adjunta tabla de coste comparativo con las insulinas de acción intermedia y prolongada (coste medio de los envases y coste/día asumiendo la administración "teórica" de 100 UI insulina).

TIPOS DE INSULINA Y PRESENTACIÓN	P.V.P. ENVASE (€)	COSTE 100 UI (€)
Insulina isofánica humana (NPH) vial	15,66	1,57
Insulina isofánica humana (NPH) jeringa precar.	28,09	1,87
Insulina isofánica humana (NPH) plumas	28,09	1,87
Insulina detemir flexpen	78,52	5,23
Insulina glargina vial	52,92	5,29
Insulina glargina cartucho	79,38	5,32
Insulina glargina jeringuilla precargada	79,38	5,32

**Conclusión: Coste superior.**

### 5. BIBLIOGRAFÍA:

1. Ficha técnica del producto y discusión científica. Aventis Pharma y EMEA, 2000.
2. Anonymous. Insulin glargine (Lantus), a new long-acting insulin. Med Lett. 2001;43:65-6.
3. McKeage K, Goa KL. Insulin Glargine. A Review of its Therapeutic Use as a Long-Acting Agent for the Management of Type 1 and 2 Diabetes Mellitus. Drugs. 2001;61:1599-624.
4. Gillies PS, Figgitt DP, Lamb HM. Insulin Glargine. Drugs. 2000;59:253-60.
5. Owens DR, Coates PA, Luzio S, Tinbergen J, Kurzhals R. Pharmacokinetics of <sup>125</sup>I-Labeled Insulin Glargine (HOE 901) in Healthy Men: Comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection Sites. Diabetes Care. 2000;23:813-9.
6. Mohn A, Strang S, Wernicke-Panten K, Lang AM, Edge J, Dunger DB. Nocturnal Glucose Control and Free Insulin Levels in Children With Type 1 Diabetes by Use of the Long-Acting Insulin HOE 901 as Part of a Three-Injection Regimen. Diabetes Care. 2000;23:557-9.
7. Dagogo-Jack S, Askari H, Morrill B, Lehner LL, Kim B, Sha X. Physiological responses during hypoglycaemia induced by regular human insulin or a novel human analogue, insulin glargine. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2000;2:373-83.
8. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin Glargine: A Systematic Review of a Long-Acting Insulin Analogue. Clin Ther. 2003;25:1541-77.
9. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, Mc Keage K, Scott LJ. Insulin Glargine. An Updated Review of its Use in the Management of Diabetes Mellitus. Drugs. 2003;63:1743-78.

10. Levien TL, Baker DE, White JR, Campbell RK. Insulin Glargine: a New Basal Insulin. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1019-27.
11. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Trevisan R. Both continuous subcutaneous insulin infusion and a multiple day insulin injection regimen with glargine as basal insulin are equally better than traditional multiple daily insulin injection treatment. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1321-1322.
12. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J for the U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. Basal Insulin Glargine (HOE 901) Versus NPH Insulin in Patients With Type 1 Diabetes on Multiple Daily Insulin Regimens. *Diabetes Care.* 2000;23:1137-42.
13. Pieber TR, Eugène-Jolchine I, Derobert E for the European Study Group of HOE 901 in Type 1 Diabetes. Efficacy and Safety of HOE 901 *versus* NPH Insulin in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:157-62.
14. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Hallé JP, Donley D, Mecca T. 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.
15. Hershon KS, Blevins TC, Mayo CA, Roskamp R. Once-daily insulin glargine compared with twice-daily NPH insulin in patients with type-1 diabetes. *Endocr Pract.* 2004;10:10-7.
16. Ratner RE, Hirsch I, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA for the U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. Less Hypoglycemia with Insulin Glargine in Intensive Insulin Therapy for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:639-45.
17. Home PD, Roskamp R, Forjanic-Klapproth J, Dressler A. A randomized multicentre trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005; 21: 545–553.
18. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L, Perriello G, Bolli GB. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet Med.* 2004 Nov;21(11):1213-20.
19. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, Scionti L, Bolli GB. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care.* 2003 May;26(5):1490-6.
20. Hamann A, Matthaer S, Rosak C, Silvestre L; HOE901/4007 Study Group. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003 Jun;26(6):1738-44.
21. Fulcher GR, Gilbert RE, Yue DK. Glargine is superior to neutral protamine hagedorn for improving glycated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive therapy. *Intern Med J.* 2005; 35: 536-542.
22. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A; INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care.* 2005;28(2):260-5.
23. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care.* 2001;24:631-6.
24. Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca TE. A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study. *Am J Med Sci.* 2004;328(5):274-80.
25. Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU and the 4001 Study Group. Glimepiride Combined with Morning Insulin Glargine, Bedtime Neutral Protamine Hagedorn Insulin, or Bedtime Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med.* 2003;138:952-9.
26. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003 Nov;26(11):3080-6.
27. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M for the HOE 901/3002 Study Group. 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.
28. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemen M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2003 Mar;35(3):189-96.
  29. Murphy NP, Keane SM, Ong KK, Ford-Adams M, Edge JA, Acerini CL, Dunger DB. Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care*. 2003;26(3):799-804.
  30. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K; Pediatric Study Group of Insulin Glargine. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002 Apr;15(4):369-76.
  31. Garg S, Walter A, Hoff H, D'Souza A, Gottlieb P, Chase P. Glycemic parameters with Multiple daily injections using insulin glargine versus insulin pump. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2004;6(1):9-15.
  32. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Trevisan R. Both continuous subcutaneous insulin infusion and a multiple day insulin injection regimen with glargine as basal insulin are equally better than traditional multiple daily insulin injection treatment. *Diabetes Care* 2003; 26: 1321-1322.
  33. Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2001 Aug;18(8):619-25.
  34. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(4):950-5.
  35. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trub T. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000 Jun;49(6):999-1005.

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña y Euskadi.*

# Tabla 1

## ENSAYOS CLÍNICOS EN DIABETES TIPO 1 EN ADULTOS

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Rosenstock J, 2000 Ref.12	EC aleatorizado, multicéntrico, paralelo, parcialmente ciego.  Objetivo: eficacia y seguridad de IG versus NPH.	257 DM1 adultos (256 tratados) 82 con IG (30) y 87 con IG (80) 88 tratados con NPH  Realizado en EEUU  Seguimiento: 4 semanas	Tratamiento con IG una vez al día versus NPH una o dos veces al día añadida al tratamiento con insulina rápida.  2 IG con diferente contenido de zinc.  Titulación de dosis hasta GSA<6,7 mmol/L(120mg/dL)	Variable principal: glucemia en ayunas (GPA)	Estado final vs. inicio del estudio  GPA IG 30: 8,6 (-2,8 mmol/L) GPA IG 80: 9,7 (-1,6 mmol/L) GPA NPH: 11,3 ( 0 mmol/L) (p=0,0001 entre IG y NPH)  HbA1c% IG30: 7,4 (-0,4) HbA1c% IG80:7,5 (-0,4) HbA1c% NPH: 7,6 (-0,4) RA: 0; NS entre grupos	Los pacientes podían distinguir los tipos de insulina por su aspecto.  93,2% NPH y 97,6% IG con al menos 1 hipoglucemia (p=0,03)  No diferencias otras r. adversas	1

<p>Pieber TR, 2000 Ref.13</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, paralelo, parcialmente ciego.</p> <p>Objetivo: eficacia y seguridad de IG versus NPH.</p>	<p>333 DM1 adultos tratados al menos 1 año con insulina. 110 IG (30) +113 IG(80) 110 NPH</p> <p>Realizado en Europa</p> <p>Seguimiento: 4 semanas</p>	<p>Tratamiento con IG una vez al día versus NPH una o dos veces al día añadida al tratamiento con insulina rápida</p> <p>2 IG con diferente contenido de zinc.</p> <p>Titulación de dosis hasta GSA&lt;6,7 mmol/L (120 mg/dL)</p>	<p>Variable principal: glucemia en ayunas (GPA)</p>	<p>GPA IG30: 10,57 (-2,22 mmol/L) GPA IG80: 9,85 (-1,61 mmol/L) GPA NPH: 11,92 (-0,01 mmol/L) (p=0,0005 entre IG y NPH)</p> <p>HbA1c% IG30: 7,85 (-0,25) HbA1c% IG80: 7,80 (-0,15) HbA1c% NPH: 7,79 (-0,03) RA: 0,12-0,22 (p=0,03 entre IG y NPH)</p>	<p>Los pacientes podían distinguir los tipos de insulina por su aspecto.</p> <p>77% con al menos 1 hipoglucemia sintomática (no diferencias) Hipoglucemias nocturnas: 36% con IG versus 55% NPH 1 vez al día (p=0,0037)</p> <p>No diferencias otras r. adversas</p>	<p>1</p>
<p>Raskin P, 2000 Ref.14</p> <p>Financiado por Hoescht Marion Roussel</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, paralelo, abierto.</p> <p>Objetivo: eficacia y seguridad de IG versus NPH</p>	<p>619 DM1 adultos tratados al menos 1 año con insulina NPH y lispro 310 IG 309 NPH</p> <p>Mayoría centros de EEUU</p> <p>Seguimiento 16 semanas</p>	<p>Tratamiento con IG una vez al día versus NPH según pauta habitual añadida al tratamiento con insulina lispro.</p> <p>Titulación de dosis hasta GSA&lt;6,7 mmol/L (120 mg/dL)</p>	<p>Variable principal: HbA1c%</p>	<p>GPA IG: 9,7 (-2,2 mmol/L) GPA NPH: 11,4 (-0,7 mmol/L) (p=0,0001 entre IG y NPH)</p> <p>HbA1c% IG: 7,53 (-0,06) HBA1c% NPH: 7,6 (-0,11) RA: 0,05 favor NPH; NS entre grupos</p> <p>Control DM IG: 29,6% Control DM NPH: 16,8% No consta p</p>	<p>No diferencias en incidencia hipoglucemia (aprox. 90%), hipoglucemia nocturna (69% IG versus 63% NPH) ni hipoglucemia grave (6,5 versus 5,2%) Más hipoglucemias nocturnas con IG sólo en la fase titulación Reacciones lugar inyección 6,1% IG versus 0,3% NPH. Aumento de peso de 0,12 kg con IG vs 0,54 kg con NPH (p=0,034)</p>	<p>1</p>

<p>Hershon K, 2004 Ref.15</p> <p>Financiado por Aventis</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, paralelo, abierto.</p> <p>Objetivo: eficacia y seguridad.</p>	<p>394 DM1 adultos tratados con insulina NPH y bien controlados</p> <p>195 IG 199 NPH</p> <p>Seguimiento: 28 semanas</p>	<p>Tratamiento con IG una vez al día versus NPH dos veces al día añadida al tratamiento con insulina rápida.</p> <p>Titulación de dosis hasta GSA&lt;6,7 mmol/L (80-120 mg/dL)</p>	<p>Variable principal: % pacientes que notifican episodios de hipoglucemia sintomática, hipoglucemia nocturna o severa</p>	<p>GSA IG: NC (-1,17mmol/L) GSA NPH: NC (-0,56 mmol/L) (p=0,015 a favor de IG)</p> <p>No diferencias HbA1c% IG: -0,09 NPH: -0,19 No diferencias en % pacientes con HbA1c%&lt;7 (35,8% IG vs 35,4% NPH)</p> <p>Control DM IG: 32,6% Control DM NPH: 21,3% (FBG &lt; 6,66 mmol/L) (p=0,015)</p>	<p>Hipoglucemias 73,3% IG versus 81,7% NPH (p&lt;0,05 a favor de IG)</p> <p>Hipoglucemias graves (2,6% IG vs 5,2% NPH; no significativo)</p> <p>Hipoglucemias sintomáticas: 36,6% IG vs 46,2% NPH (p=0,033)</p> <p>El estudio es un análisis de un subgrupo de pacientes del ensayo Ratner 2000.</p> <p>El tamaño de muestra se calculó para obtener diferencias en el HbA1c%.</p>	<p>1</p>
<p>Ratner RE, 2000 Ref.16</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, paralelo, abierto.</p> <p>Objetivo: eficacia y seguridad de IG versus NPH</p>	<p>534 DM1 adultos tratados con insulina NPH y rápida bien controlados.</p> <p>264 IG 270 NPH</p> <p>Realizado en EEUU</p> <p>Seguimiento 28 semanas</p>	<p>IG una vez al día versus NPH 1 o 2 veces al día añadida al tratamiento con insulina rápida.</p> <p>Titulación de dosis hasta GSA&lt;6,7 mmol/L (120 mg/dL)</p>	<p>Variable principal: HbA1c%</p>	<p>GPA IG: 9,33 (-1,67 mmol/L) GPA NPH: 10,97 (-0,33 mmol/L) (p=0,0145 entre grupos)</p> <p>HbA1c% IG: 7,54 (-0,16) HbA1c% NPH: 7,49 (-0,21) NS vs IG</p> <p>Control DM IG: 28,3% Control DM NPH: 24% (p=0,3109 vs IG)</p>	<p>Menos hipoglucemias sintomáticas el primer mes con IG (39,9% versus 49,2%; p=0,022) (titulación) pero no durante todo el estudio</p> <p>Menos hipoglucemias nocturnas con IG (18,2% versus 27,1%; p=0,012)</p> <p>Menos hipoglucemias graves con IG (1,9% versus 5,6%; p=0,0307)</p>	<p>1</p>

						No diferencias en otras r. adversas	
Home P, 2005 Ref.17  Financiado por Aventis Pharma	EC aleatorizados multicéntrico, paralelo, abierto  Objetivo: eficacia y seguridad.	585 DM1 adultos 292 IG hora de acostarse 147 NPH 1 vez al día 146 NPH 2 veces al día  Seguimiento: 28 semanas	IG una vez al día versus NPH 1 o 2 veces al día añadido al tratamiento con insulina rápida  Titulación de dosis hasta GSA entre 4,4-6,7 mmol/L (80-120 mg/dL).	Variable principal: HbA1c% Se mide GSA en lugar de GPA	GSA IG: NC (-1,17 mmol/L) GSA NPH: NC (-0,89 mmol/L) p=0,071  HbA1c% IG: NC (-0,21) HbA1c% NPH: NC (-0,1) P= NS	Hipoglucemias nocturnas: 61% IG versus 61,1% NPH P= NS	1
Porcellati F, 2004 Ref.18	EC aleatorizado, abierto. No otros datos del diseño  Objetivo: eficacia, seguridad y calidad de vida.	121 DM1: 61 con IG y 60 con NPH  Italia  Seguimiento 52 semanas	IG una vez al día versus NPH 4 veces al día añadida a tratamiento con insulina lispro  Titulación de dosis hasta GSA<6,7 mmol/L (120 mg/dL)	Variable principal: HbA1c%	GSA IG: 6,94 (NC diferencias) GSA NPH: 7,99 (NC diferencias) No consta p  HbA1c% IG: 8,2 (-0,28) HbA1c% NPH: 8,53 (-0,27) (p<0,005) Diferencias a largo plazo en HbA1c% favorables a IG en 0,4	GSA, GSA antes de las comidas y por la noche inferiores con IG (p<0,05) Glucemias post-prandiales similares Menos episodios de hipoglucemia con IG:7,1 episodios/mes con IG vs 13,2 con NPH (p<0,05) Menos episodios de hipoglucemia nocturna con IG: 1,2 vs 3,2; p<0,05  CVRS medida con el DTSQ con resultados favorables en IG (p=0,001)	3

Rossetti, 2003 Ref.19	EC aleatorizado, paralelo  Objetivo: Eficacia y seguridad	51 DM1 adultos tratados con Insulina Lispro.  Seguimiento: 3 meses	IL+NPH 4x/día (n=17) IL+IG comida (n=17) IL+IG acostarse (n=17)	Variable principal: HbA1c  Objetivo: GSA: 6.4-7.2 mmol/L y G: 8.0-9.2 mmol/l 2h postprandial.	HbA1c: IL+NPH: 7,0 (+0,1) IL+IG comida: 6,4 (-0,4)* IL+IG acostarse: 6,6 (-0,4)* * P < 0,05 vs NPH % de pacientes con objetivo glucemia OK IL+NPH: 20 IL+IG comida: 49* IL+IG acostarse: 47* ; * p < 0,05 vs NPH.	Hipoglucemias graves: 0 casos  Hipoglucemias leves (eventos/pacientes- mes) IL+NPH: 12,2 IL+IG comida: 8,1* IL+IG acostarse: 7,7* * p < 0,05.	1
Hamann A, 2003 Ref.20  Financiado por Aventis Pharma	EC, aleatorizado, multicéntrico, paralelo, abierto.  Objetivo: eficacia y seguridad de las pautas	378 DM1 adultos tratados con NPH e insulina rápida IG mañana: 101 IG cena: 115 IG noche: 110  Alemania  Seguimiento: 24 semanas	IG una vez al día administrada por la mañana con el desayuno, la cena o a la hora de acostarse. Se comparan los diferentes momentos de administración  Titulación de dosis hasta GSA<6,7 mmol/L (120 mg/dL)	Variable principal: HbA1c%	GPA IG mañana: 9.2 (0.1)  GPA cena: 7.9 (-1.2) GPA noche: 8.1 (-1.1)  HbA1c% IG mañana: 7,4% (- 0.2) HbA1c% IG cena: 7,5% (-0.1) HbA1c% IG noche: 7,5% (-0.1) NS entre las diferentes pautas	Hipoglucemia nocturna en el 59,5% de los tratados con IG por la mañana, 71,9% en la cena y 77,5% por la noche; p=0,005)	2
Fulcher, 2005 Ref.21  Financiado por Aventis	EC multicéntrico, aleatorizado, ciego para el investigador  Objetivo: Eficacia y seguridad	125 DM1 adultos mal controlados  Seguimiento: 30 semanas	Lispro+IG (n=62) Lispro+NPH (n=63) Al ir a acostarse Titulación de dosis hasta GSA < 5.5 mmol/L (98,5 mg/dL)	Variable principal: HbA1c	GPA IG: 7.9 mmol/L (-3.46) GPA NPH: 9.0 mmol/L (-2.34) Dif. absoluta 1,12 mmol/L a favor IG (p<0.05)  HbA1c% L+IG: 8,3% HbA1c% L+NPH: 9,1% Reducción media ajustada - 1.04 vs -0.51 (p<0.01)	En hipoglucemias leves, moderadas o graves durante el día similares < hipogluc moder. nocturnas con IG (p=0.04) < hipogluc. graves nocturnas con IG (p=0,02)	1

Como criterio de buen control se considera habitualmente a los pacientes con glucemia capilar  $<6,7$  mmol/L (120 mg/dL)

NOTA: la glucemia puede medirse en sangre total, en plasma o suero. Las concentraciones de glucosa son un 11% superiores en plasma y un 5% inferiores en suero en comparación con la sangre.

## ENSAYOS CLÍNICOS EN DIABETES TIPO 1 EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Murphy NP, 2003 Ref.29  Financiado por Aventis	EC aleatorizado, cruzado, abierto.  Objetivo: eficacia y seguridad	28 DM1 jóvenes entre 12 y 18 años de edad (25 analizados) tratados con múltiples inyecciones de insulina al día.  Seguimiento: 16 semanas por cada brazo	Tratamiento con IG una vez al día por la noche asociada a insulina lispro o bien con insulina NPH asociada a insulina rápida	Variable principal: evaluación de las hipoglucemias nocturnas	Estado final vs. inicio del estudio  GSA IG: 8 (NC) GSA NPH: 9,2 (NC) (p<0,0001 entre los grupos)  HbA1c% IG: 8,7% (NC) HbA1c NPH: 9,1% (NC) No diferencias entre los grupos	Reducción del 43% en la incidencia de hipoglucemias nocturnas con IG (p<0,05)  No diferencias en la incidencia de hipoglucemias sintomáticas notificadas por el paciente.  Dosificación insulina menor con lispro+IG (1,16 UI/kg vs 1,26 UI /kg)	1

Schober E, 2001 Ref.30	EC aleatorizado, multicéntrico. paralelo, abierto.  Objetivo: eficacia y seguridad en niños.	349 DM1 entre 5 y 15 años 174 IG y 175 NPH  Seguimiento: 28 semanas	Tratamiento con IG una vez al día versus NPH una o dos veces al día añadida al tratamiento con insulina rápida.  Titulación de dosis hasta GSA entre 4,4 y 8,8 mmol/L (80 - 158 mg/dL)	Variable principal: HbA1c%	GPA IG: NC (-1,29 mmol/L) GPA NPH: NC (-0,7mmol/L) (p = 0,02 entre grupos)  HbA1c% IG: 8.2 (-0,28) HbA1c% NPH: 8.54 (-0,28) No diferencias en la HbA1c  Mejor control en los tratados con IG 44% vs. 39%	No diferencias en hipoglucemias (aprox. 79% en ambos grupos) ni en hipoglucemias nocturnas (aprox. 50% en ambos grupos)  Menor incidencia episodios graves con IG (22,4% vs. 28,6%; p = 0,19)	1
------------------------	--	--	--	----------------------------	---	---	---

Como criterio de buen control se considera habitualmente a los pacientes con glucemia capilar < 6,7 mmol/L (120 mg/dL).

NOTA: la glucemia puede medirse en sangre total, en plasma o suero. Las concentraciones de glucosa son un 11% superiores en plasma y un 5% inferiores en suero en comparación con la sangre.

EC: Ensayo clínico

GSA: Glucemia en sangre en ayunas

GPA: Glucemia plasmática en ayunas

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

IG: Insulina Glargina

NPH: Insulina Isofánica Humana

DM: Diabetes Mellitus

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

NC: No consta

NS: No significativo

IMC: Índice de masa corporal

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud

DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction

RA: Reducción Absoluta.

## Tabla 2

### ENSAYOS CLÍNICOS EN DIABETES TIPO 2

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida ( <i>end- point</i> )	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)  Estado final vs. inicio estudio	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Raskin P. 2005 Ref.22  Financiado por Novo Nordisk	EC aleatorizado, multicéntrico, paralelo, abierto.  Objetivos: eficacia y seguridad.	233 pacientes DM2 tratados con metformina (>1000 mg/día) + otros ADO y mal controlados (HbA1c> 8.0) 116 IG (10-12 U/24h) vs 117 I Aspart 70/30 (5-6 U/12 horas)  Seguimiento: 28 semanas.	Tratamiento con IG una vez al día <i>versus</i> I Aspart dos veces al día.  Titulación de dosis hasta GSA entre 80- 110 mg/dl).	Variable principal: HbA1c.	A las 24 sem: Dosis U/kg IG: 0.55 IA: 0.82 [p<0.05]  A las 24 sem: HbA1c% IG: 7.41 HbA1c% IA: 6.91 [p<0.01] Reducción absoluta: HbA1c% IG: -2.36; IA: -2.79 [p<0.01]	Hipoglucemia < 56 mg/dl (episodios/año): IG: 0.7 IA: 3.4 [p<0.05] Hipoglucemia leve (% de pacientes) IG: 16% IA: 43% [p<0.05]  Aumento de peso IG: 3.5 kg IA: 5.4 [p<0.01]	1

<p>Rosenstock J, 2001 Ref.23</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, paralelo, abierto.</p> <p>Objetivos: eficacia y seguridad a largo plazo.</p>	<p>518 DM2 insulinizados (501 analizados.) 259 IG+259 NPH 28 retiradas IG+21 NPH.</p> <p>Sobre todo en EEUU (59 centros).</p> <p>Seguimiento: 28 semanas.</p>	<p>Tratamiento con IG una vez al día <i>versus</i> NPH una o dos veces al día (81,5% con dos dosis al día).</p> <p>Titulación de dosis hasta GSA entre 4,4 y 7,8 mmol/L (80-140 mg/dl).</p>	<p>Variable principal: cambio en HbA1c%</p>	<p>GPA IG: 7,4 (-1,7 mmol/L) GPA NPH: 7,9 (-1,2 mmol/L) No diferencias entre grupos.</p> <p>HbA1c% IG: 8,09 (-0,41) HbA1c% NPH: 7,91 (-0,59) No diferencias entre grupos % controlados similar (29,6% IG <i>versus</i> 27,1% NPH)</p>	<p>Hipoglucemia leve similar en ambos grupos (61,4%IG <i>versus</i> 66,8% NPH).</p> <p>Hipoglucemias nocturnas 31,3% IG <i>versus</i> 40,2% NPH (p=0,0160).</p> <p>Menos hipoglucemias graves en el grupo de IG (0,4 vs 2,3; NS)</p> <p>Menor ganancia de peso en el grupo de IG (0,4 kg vs 1,4 kg; p&lt;0,0007)</p>	<p>1</p>
<p>Fonseca V, 2004 Ref.24</p> <p>Financiado por Aventis Pharmaceuticals Inc.</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, paralelo, abierto.</p> <p>Objetivos: eficacia y seguridad.</p>	<p>100 DM2 tratados con NPH una vez al día y sin tratamiento con ADO. IG n= 52 + NPH n=48</p> <p>Seguimiento: 28 semanas.</p>	<p>Tratamiento con IG una vez al día <i>versus</i> NPH una vez al día.</p> <p>Titulación de dosis hasta GSA&lt;6,7 mmol/L (120 mg/dl)</p>	<p>Variable principal: % de pacientes con episodios sintomáticos de hipoglucemia</p>	<p>GPA IG: -22mg/dL NPH: -22mg/dL (No diferencias entre grupos) HbA1c% IG: NC (-0,41) HbA1c% NPH: NC (-,046) (No diferencias entre grupos).</p> <p>No diferencias en el % de pacientes que alcanzan objetivo HbA1c%.</p>	<p>Menos hipoglucemias sintomáticas en el grupo de IG (46,2% vs 60,4%; p=0,0488).</p> <p>Menos hipoglucemias graves con IG (17,3% vs 31,3%; p=0,0017).</p> <p>Menos hipoglucemias nocturnas (15,4% vs 27,1%; no diferencias).</p> <p>Se trata de un análisis de los pacientes incluidos en un ensayo previo que recibían NPH una vez al día.</p>	<p>1</p>

<p>Fritsche A, 2003 Ref.25</p> <p>Financiado por Aventis Pharma</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, paralelo, abierto.</p> <p>Objetivos: eficacia y seguridad de glimepirida añadida a IG o NPH.</p>	<p>700 DM2 tratados previamente con ADO (sulfonilurea sola o en asociación con metformina o acarbosa) 695 analizados 237 con IG por la mañana 229 con IG por la noche 234 con NPH por la noche.</p> <p>Europa.</p> <p>Seguimiento: 28 semanas (4 de cribado y 24 de tratamiento).</p>	<p>Se añade a 3 mg de glimepirida bien IG por la mañana, IG por la noche o NPH por la noche.</p> <p>Titulación de dosis hasta GSA &lt;5,5 mmol/L (100 mg/dl).</p>	<p>Variable principal: HbA1c% y pacientes con hipoglucemia.</p>	<p>GSA IG mañana: 7 (-5,1 mmol/L) GSA IG noche: 6,8 (5,2 mmol/L) GSA NPH: 6,9 (5,3 mmol/L) No diferencias entre grupos.</p> <p>HbA1c% IG mañana: 7,8(-1,24%) HbA1c% IG noche: 8,1 (-0,96%) HbA1c% NPH: 8,3 (-0,84%) p&lt;0,01 para la IG mañana y noche vs NPH. HbA1c%&lt;7,5% en el 43% de IG mañana, 33% IG noche y 32% NPH noche (p&lt;0,05 para IG mañana respecto de las otras).</p>	<p>No diferencias en hipoglucemia (74% IG mañana, 68 % IG noche, 75% NPH noche).</p> <p>Menos hipoglucemias nocturnas con IG mañana (17%) vs IG noche (23%) vs NPH noche (38%; p&lt;0,001).</p>	<p>2</p>
<p>Riddle MC, 2003 Ref.26</p> <p>Financiado por Aventis Pharma</p>	<p>EC, aleatorizado, multicéntrico, paralelo, abierto.</p> <p>Objetivos: eficacia y seguridad de IG versus NPH.</p>	<p>756 DM2 tratados previamente con ADO y no controlados adecuadamente (1 o 2 ADO en el tratamiento) IG: 367 NPH: 389</p> <p>Promedio IMC de 32kg/m2</p> <p>EEUU</p> <p>Seguimiento: 24 semanas</p>	<p>Tratamiento con IG una vez al día versus NPH una vez al día</p> <p>Titulación de dosis hasta GPA&lt;5,6 mmol/L (100 mg/dl)</p>	<p>Variable principal: % de pacientes que alcanzan HbA1c%&lt;7 sin hipoglucemia nocturna</p>	<p>GPA IG: 6,5 (NC) GPA NPH: 6,68 (NC) No diferencias entre grupos</p> <p>HbA 1c% IG: 6,96 (NC) HbA 1c% NPH: 6,97 (NC) No diferencias entre grupos No diferencias % con HbA1c%&lt;7</p>	<p>No diferencias en las hipoglucemias graves (2,5% IG versus 1,8% NPH).</p> <p>Menos hipoglucemias sintomáticas (gluc&lt;72mg/dl) IG (9,2%) vs NPH (12,9%) [p&lt;0.005] en eventos por paciente y año (mayoría relativa son nocturnas).</p>	<p>2</p>

<p>Yki-Jarvinen H, 2000 Ref.27</p> <p>Financiado por Hoescht Marion Roussel</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, paralelo, abierto.</p> <p>Objetivos: eficacia y seguridad de IG versus NPH.</p>	<p>426 DM2 en tratamiento con ADO (sulfonilurea, metformina o combinación de sulfonilurea+metformina o acarbosa) y no controlados adecuadamente con IMC&lt;40kg/m2</p> <p>214 IG+208 NPH analizados. El estudio tiene una rama de 144 pacientes ya tratados con insulina+ADO (no resultados)</p> <p>Europa.</p> <p>Seguimiento: 52 semanas</p>	<p>Tratamiento con IG una vez al día vs NPH una vez al día por la noche. Se continúa el tratamiento con ADO.</p> <p>Titulación de dosis hasta GSA &lt;6,7 mmol/L (120 mg/dl)</p>	<p>Variable principal: cambio en HbA1c%.</p>	<p>GPA IG: 7,4 (-2,6) GPA NPH: 7,3 (-2,7) No diferencias entre grupos.</p> <p>HbA1c% IG: 8,34 (-0,76) HbA1c% NPH: 8,24 (-0,66) No diferencias entre grupos.</p> <p>No diferencias en el % de pacientes controlados: 39% vs 36%.</p>	<p>Menos hipoglucemias en el grupo de IG (33% vs 42% NPH ;p&lt;0,05). Menos hipoglucemias nocturnas con IG (9,9% versus 24% NPH ;p&lt;0,001).</p> <p>Aumento de peso similar entre los grupos: 2,57 kg IG versus 2,34 kg NPH. No diferencias en la incidencia de otras reacciones adversas.</p> <p>Rama de EC no analizada con 144 pacientes tratados previamente con ADO e insulina.</p>	<p>2</p>
---	--	--	--	--	---	---	----------

Massi Beneddetti M, 2001 Ref.28	EC aleatorizado, multicéntrico, paralelo, abierto  Objetivos: eficacia y seguridad	570 DM2 en tratamiento con ADO y mal controlados, 289 IG 281 NPH una vez al día.  Seguimiento: 52 semanas.	Tratamiento con IG una vez al día versus NPH una vez al día.  Titulación de dosis hasta GSA<6,7 mmol/L (120 mg/dl).	Variable principal: HbA1c%	GPA IG: NC (-2,8 mmol/L) GPA NPH: NC (-2,7 mmol/L) No consta p.  HbA1c% IG: NC (-0,46) HbA1c% NPH: NC (-0,38) (p=0,415 entre grupos).	Menos hipoglucemias sintomáticas en el grupo tratado con IG (35% <i>versus</i> 41%; no diferencias significativas).  Menos hipoglucemias nocturnas (12% <i>versus</i> 24%, p<0,001 para NPH).	2
---------------------------------	--	--	---	----------------------------	---	---	---

Como criterio de buen control se considera habitualmente a los pacientes con glucemia capilar <6,7 mmol/L (120 mg/dl)

NOTA: la glucemia puede medirse en sangre total, en plasma o suero. Las concentraciones de glucosa son un 11% superiores en plasma y un 5% inferiores en suero en comparación con la sangre

EC: Ensayo clínico  
GSA: Glucemia en sangre en ayunas  
GPA: Glucemia plasmática en ayunas  
HbA1c: Hemoglobina glicosilada  
IA: Insulina Aspart  
IG: Insulina Glargina  
NPH: Insulina Isofánica Humana

DM: Diabetes Mellitus  
DM1: Diabetes Mellitus tipo 1  
DM2: Diabetes Mellitus tipo 2  
NC: No consta  
NS: No significativo  
IMC: Índice de masa corporal  
ADO: Antidiabéticos orales

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Anabel Giménez Robredo. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.