

Introducción:

Los análogos de insulina, insulina glargina y detemir, se obtienen por ingeniería genética por sustitución de aminoácidos de la molécula de insulina humana original.

Su uso está permitido para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y tipo 2.

Presentan diferencias farmacocinéticas con respecto a la insulina NPH que supone una ventaja en el efecto terapéutico con mayor cantidad de horas de control glucémico y menores episodios de hipoglucemia.

Evaluaciones de tecnología sanitaria publicadas:

Se consultaron las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* de la Universidad de York perteneciente al *National Health Institute: DARE, HTA*.

El *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)* de Buenos Aires ha realizado en 2007 un informe de respuesta rápida, tomando como punto de partida las evaluaciones de tecnología más el análisis de estudios posteriores a ellas.

Las evaluaciones de tecnología sanitaria fueron llevadas a cabo por agencias de Reino Unido, Canadá, Alemania y Argentina.

En la base HTA del CRD se identificaron 4 evaluaciones de tecnología sobre análogos de acción lenta en el tratamiento de diabetes tipo 1 o tipo 2. En la base DARE se identificaron 10 estudios referidos a nuestro tema (metaanálisis, revisiones sistemáticas). Las evaluaciones de tecnología los han considerado y por eso se exponen las conclusiones de estas últimas:

De estos documentos se extraen varias conclusiones:

<i>Publicaciones</i>	<i>Organismo</i>	<i>Conclusiones</i>
Insulin Glargine for Type 2 Diabetes Issue 59 Agosto 2004	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment	<ul style="list-style-type: none"> En la mayoría de los estudios glargina no disminuyó la glucemia de ayuno, ni la HbA1C comparada con NPH. La mayoría de los ensayos demostró una menor incidencia de hipoglucemias nocturnas. Esto es un problema sobre todo en diabéticos tipo 1, no lo es en igual medida en diabéticos tipo 2. La evidencia muestra que no agrega beneficio a los pacientes bien controlados con NPH.
Conclusiones		

Publicaciones**Organismo**

Insulina Detemir para el manejo de pacientes con diabetes ETS- Informe de Respuesta Rápida N° 105 Año 2007

Instituto de Efectividad Clínica

- La **eficacia es similar** a la insulina glargina o NPH.
- No hay estudios a largo plazo que permitan observar beneficios o riesgos.
- Podría considerarse una alternativa en DBT 1 cuando fracasa el tratamiento con NPH o glargina. **No hay evidencia para su empleo rutinario.**

Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 2 Commission No. A05-03 2009

Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

- La mayoría de los estudios son **abiertos y no se han adoptado estrategias para minimizar este sesgo** altamente significativo.
- Se utilizó en la mayoría de los trabajos sólo una dosis diaria de NPH.
- No se encuentran pruebas de la **superioridad de glargina frente a NPH** cuando se la utiliza en dos dosis diarias en un régimen intensificado o agregada a ADO en cuanto al control glucémico, calidad de vida.
- **Detemir aumenta 1,2 kg menos de peso en 6 meses que NPH.** La relevancia de este hallazgo es incierta.
- Se observa una prueba de **superioridad de detemir y glargina sobre NPH en lo que respecta a los episodios de hipoglucemia.**

Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation *Health Technology Assessment* 2010; Vol. 14: No. 36 *

Programa de Evaluación de Tecnología Sanitaria - National Institute for Health Research

- Se basó en revisiones sistemáticas.
- Los estudios son **abiertos y de pobre calidad metodológica.**
- El control glucémico es equivalente entre análogos y NPH.
- Las **hipoglucemias nocturnas son menores con glargina y detemir que con NPH.**
- Las **hipoglucemias severas y sintomáticas se producen en igual medida con análogos que con NPH.**
- No hay datos sobre resultados relativos de los análogos sobre las complicaciones.
- No se recomiendan para uso de **primera línea los análogos.**

*Documento extenso publicado el 26 de julio de 2010 que evalúa análogos de insulina, tiazolidinedionas, análogos del GLP-1, e inhibidores de la DPP 4

Los estudios que comparan análogos con NPH son abiertos, lo cual introduce una debilidad metodológica importante. No se observa que el control glucémico sea distinto con los análogos que con la insulina NPH. En los estudios que parecen demostrar lo contrario se introducen sesgos que no permiten llegar claramente a esa conclusión; por ejemplo se mantiene una única dosis diaria de NPH frente a una única de glargina aún sabiendo que la cobertura diaria de NPH se logra con dos dosis o tres por día. Con respecto a las hipoglucemias, los eventos mayores y los nocturnos parecen ser menores con análogos que con NPH.

Guías de Práctica Clínica:

Se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica a través del sitio www.guidelines.gov de la National Guideline Clearinghouse de la Agency for Healthcare Research and Quality de Estados Unidos. Se consideraron las guías de los últimos 6 años referidas al uso de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

3 Se consideró también la guía británica generada por el NICE y la escocesa desarrollada por SIGN.

La guía argentina del Ministerio de Salud de Nación está dirigida a APS y no hace mención al uso de análogos, ni su comparación con insulina NPH.

En el sitio guiasalud.es del gobierno español se encuentran indexadas guías españolas de práctica clínica de buena calidad; allí está publicada la guía de Osteba (Servicio de Salud Vasco) sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2.

La selección de guías consideradas y sus recomendaciones son las siguientes:

Guía global para la diabetes tipo 2: International Diabetes Federation 2005:

La guía no realiza una graduación de las pruebas científicas. Sólo divide las recomendaciones en categorías tales como atención estándar, mínima e integral. Esta categorización surge del consenso de los expertos elaboradores de la guía.

No se explica la metodología de búsqueda para la elaboración de la guía.

Recomienda como atención estándar el tratamiento por igual con análogos o NPH en caso de falla a ADO, enfatizando que la NPH tiene mayor riesgo de hipoglucemias nocturnas.

American Association of clinical endocrinologists medical clinical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. Glycemic management. Endocr Pract 2001 13 (Suppl. 1); 16-34.

Recomendación clase A:

Iniciar tratamiento intensificado en los pacientes con diabetes tipo 1. No asigna grado de recomendación al tipo de tratamiento, menciona varias alternativas, pero omite toda mención a insulina NPH.

Con respecto a los pacientes diabéticos tipo 2 no hace mención al uso de ninguna insulina en particular. Se limita a recomendar el momento de inicio de la terapia con insulina.

Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults: National Institute of Clinical Excellence (NICE) guía vlíniva 15, publicada en Julio de 2004, última revisión: abril 2010:

Recomienda utilizar insulina glargina en pacientes con diabetes tipo 1 cuando:

- la hipoglucemia nocturna resulta un problema con el uso de NPH
- la hiperglucemia matinal dificulta el control diurno de la glucemia a pesar del uso de NPH.

Guías ALAD para diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (2006):

Recomendación A:

Agregar insulina basal, cuando no se llega a los objetivos de control glucémico, a los hipoglucemiantes sin suspenderlos.

Recomendación D:

La insulina NPH es la que se suele emplearse a la hora de acostarse, aunque los análogos cubren mejor los requerimientos basales con menos episodios de hipoglucemia.

Es de notarse que estas conclusiones se establecen con trabajos que comparan una dosis de análogos con sólo una dosis de NPH.

No se observa en la guía la definición de los grados de recomendación.

En la página 33 se provee un algoritmo de tratamiento que recomienda agregar NPH o análogos en el paciente que debe recibir

insulina; es decir, no establece que haya una superioridad clara para prescribir uno sobre otro.

Opiniones y recomendaciones Tratamiento de la diabetes mellitus con insulina Actualización año 2007 – Sociedad Argentina de Diabetes

El documento no es una guía de práctica, ni tampoco es llamado un documento de consenso y expresa, según el título, opiniones y recomendaciones de especialistas en el tema.

Si bien este tipo de documentos son de valor, pues reflejan las preferencias en la práctica de especialistas reconocidos en la materia, representan, en la valoración de las pruebas científicas, el último nivel de evidencia; es decir, por sobre estas opiniones se encuentran los ensayos controlados, aleatorizados, las revisiones sistemáticas, los metaanálisis, las guías de práctica clínica bien elaboradas.

En este documento se observan las siguientes declaraciones con respecto a la terapia con insulina en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2:

5 Los análogos lentos se utilizan, en general, en una única aplicación, su absorción sostenida confiere estabilidad y, en sujetos lábiles, evitan los picos de insulina que favorecen la producción de hipoglucemias o los descensos que facilitan momentos de hiperglucemia.

Es de notarse que el documento no realiza un juicio de valoración comparativo entre NPH y análogos y parece recomendar a las dos por igual, salvo en los sujetos que tienen labilidad glucémico.

Type 2 diabetes. National Clinical Guideline for management in primary and secondary care (update) 2008

NICE recomienda comenzar preferiblemente con insulina NPH. El uso de insulín glargina es una alternativa en pacientes con diabetes tipo 2 cuando las hipoglucemias, sobre todo nocturnas, son una gran limitación para el paciente que está siendo tratado con NPH.

También deja abierta la posibilidad de usar glargina si el paciente depende de un tercero en la administración de insulina.

Standards of Medical Care in Diabetes—2010 ADA. Consenso. Diabetes Care, Vol. 33, suppl 1, enero 2010

No se hace recomendación sobre el uso de alguna insulina en particular.

No es una guía de práctica, sino un documento de consenso.

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy Update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes:

Este documento breve de consenso tampoco menciona qué tipo de insulina basal indicar en los pacientes que no responden a la primera línea de tratamiento oral.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2: Elaborada por Osteba, revisada en noviembre de 2008

http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_429_Diabetes_2_Osteba_compl.pdf

No existen diferencias en cuanto al control glucémico entre insulina NPH y análogos, e incluso entre la insulina corriente y los análogos rápidos.

Recomendación clase A:

“En pacientes con DM 2 que precisan insulinización no se recomienda el uso generalizado de análogos de insulina. Se recomienda el uso de análogos de insulina de acción lenta en pacientes con riesgo aumentado de hipoglucemias nocturnas. En pacientes con DM 2 que precisan insulinización intensiva, los análogos de acción rápida no presentan ventajas.”

Management of Diabetes Scottish Intercollegiate Guidelines Network – Marzo 2010

Recomendación B:

Considerar análogos de acción rápida en pacientes tipo 1 que se encuentran en tratamiento intensificado cuando experimentan hipoglucemias severas con NPH.

Recomendación A:

Agregar una dosis de insulina NPH al acostarse cuando falla el tratamiento con hipoglucemiantes orales, se pueden usar a análogos si el riesgo de hipoglucemia nocturna es alto.

Costos en Argentina:

Insulina Lantus Solostar (glargina) 100 U/ml 5 lapiceras de 3 ml	\$747
Insulina Levemir Flex Pen (detemir) 100 U/ml 5 unidades de 3 ml	\$704
Insulina NPH Flex Pen 100 U/ml 5 unidades de 3 ml	\$345

Fuente: Revista K@iros

En los estudios no se aclara si las dosis de los análogos son menores, iguales o mayores que la necesaria con insulina NPH para lograr un adecuado control glucémico. Por lo tanto, una estimación directa del costo del tratamiento con análogos indicaría ser del orden del 200%, aproximadamente, del costo de la insulina NPH.

Recomendaciones del Programa:

- 7
- Los análogos lentos de insulina no pueden ser considerados como tratamiento rutinario de la diabetes tipo 1 o tipo 2 porque **no representan una ventaja en el control metabólico y en la prevención de las complicaciones con respecto a la NPH** y su costo se eleva hasta casi el doble de ésta. Por lo tanto, no se recomienda la cobertura de los análogos cuando el objetivo es disminuir la hiperglucemia o la hemoglobina glicosilada.
 - Los análogos de insulina **pueden ser útiles para disminuir los episodios de hipoglucemia nocturnos** o graves luego de optimizar el plan alimentario y el tratamiento con insulina NPH. Esta situación puede ser dificultosa de solucionar en un diabético tipo 1, pero es **una excepción en el diabético tipo 2**.
 - Se puede, en este último caso acceder a la cobertura siempre y cuando se demuestre esta situación por parte del prescriptor.
 - La cobertura de análogos **en pacientes tipo 2** siguiendo estas recomendaciones basadas en los análisis citados **debiera ser excepcional**.