

## Nuevas insulinas

Los análogos son insulinas modificadas por bioingeniería genética en las que se ha procedido a sustituir, cambiar de posición o añadir uno o más aminoácidos de su molécula con el fin de modificar su configuración espacial y así modificar su perfil farmacodinámico<sup>1</sup>. En la diabetes mellitus (DM) tipo 2 (DM2), las revisiones, metaanálisis y guías de práctica clínica más recientes proponen limitar su utilización a casos concretos dada la menor experiencia de uso y su mayor coste<sup>2-8</sup>. En este editorial revisaremos las evidencias sobre su eficacia y, al mismo tiempo, las consideraciones prácticas que puedan ayudar al médico y al personal de enfermería a identificar a los pacientes que más se pueden beneficiar de ellos.

### Análogos rápidos

Las insulinas lispro (Humalog®) y aspart (Novorapid®) presentan un perfil de acción y una eficacia clínica similares. Ambas tienen un inicio de acción a los 5-15 min, un pico máximo a los 30-90 min y una duración de entre 4 y 6 h, por tanto, más rápido y corto que la insulina humana regular (tabla 1). A diferencia de la insulina regular, que ha de administrarse unos 15-30 min antes de las comidas, la principal ventaja de los análogos es que se pueden administrar justo antes o incluso después de la ingesta, lo que permite una mayor flexibilidad de horarios y ajustar la dosis a la cantidad de hidratos de carbono ingerida, lo cual puede ser especialmente útil en la DM tipo 1 (DM1). A pesar de que los estudios muestran un mejor control de las glucemias posprandiales y una menor incidencia de hipoglucemias, no se ha observado una mejora relevante en el control glucémico<sup>1,3,5</sup>. Una reciente revisión sistemática de 42 estudios en 7.933 pacientes con DM1 o DM2 en que se comparaban lispro o aspart con insulina regular humana así lo confirma<sup>3</sup>. En la DM1 los análogos se asociaron a una discreta mejoría en el control glucémico (diferencia en la hemoglobina glucosilada del -0,02%) y a un menor riesgo de hipoglucemias graves (mediana de episodios de hipoglucemia por 100 pacientes-año de 20,3 frente a 37,2). En cambio, en la DM2 sólo se observó un menor riesgo de hipoglucemias graves (medianas de 0,6 y 2,8) sin diferencias en la hemoglobina glucosilada (0,0%). Los revisores concluyen que el análisis muestra sólo un beneficio menor en la DM2 y que mientras no haya estudios de eficacia y seguridad a largo plazo se debe ser cauto a la hora de generalizar su uso<sup>3</sup>.

En la DM2, siguiendo las recomendaciones de la cuarta edición de la guía para el tratamiento de la DM2 en atención primaria del GedapS (Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud)<sup>2</sup>, estarían indicados

principalmente en pacientes tratados con varias dosis de insulina que presentan hiperglucemias posprandiales o hipoglucemias antes de la comida siguiente, pero también en pacientes que no pueden seguir unos horarios de comidas regulares. Cuando se realiza el cambio de regular a un análogo debe tenerse en cuenta que, al ser su efecto más corto, pueden aparecer hiperglucemias antes de la siguiente comida, por lo que requieren siempre la administración junto con insulina retardada.

### Análogos lentos

La insulina glargina (Lantus®) se comercializó en España a finales de 2003, mientras que detemir (Levemir®) está disponible desde el mes de mayo de 2005. Ambas inician su acción en 1-2 h y presentan una curva de acción plana y una absorción menos variable que la NPH (protamina neutra Hagedorn). Ambas parecen ser igual de eficaces que la NPH en cuanto al descenso de la hemoglobina glucosilada, tanto en combinación con fármacos orales como en pautas múltiples con insulina rápida. La glargina tiene una duración de 20 a 24 h, por lo que puede administrarse en dosis única diaria en lugar de las 2 inyecciones que se requieren habitualmente con la NPH (tabla 1). La menor duración de detemir (12-20 h) hace que se puedan requerir 2 inyecciones diarias<sup>5,7</sup>. La principal ventaja sobre la NPH es que comportan un menor riesgo de hipogluce-

**TABLA 1**

Tipo de insulina	Inicio de acción	Pico máximo	Duración	Coste (€)*
<b>Rápidas</b>				
Regular (Actrapid®, Humulina® regular)	30-60 min	2-3 h	8-10 h	5,8-8
Aspart (Novorapid®, Novomix 30®)	5-15 min	30-90 min	4-6 h	9,5-9,9
Lispro (Humalog®, Humalog Mix 25®)	5-15 min	30-90 min	4-6 h	8,1-10
<b>Retardadas</b>				
NPH (Insulatard®, Humulina NPH®)	2-4 h	4-10 h	12-18 h	5,6-8,0
Glargina (Lantus®)	1-2 h	Ninguno	20-24 h	15,9
Detemir (Levemir®)	1-2 h	Ninguno	12-20 h	15,9

Los datos farmacodinámicos están tomados de Hirsch<sup>1</sup>.

\*Coste de una jeringa precargada de 3 ml que contiene 300 U (febrero de 2005). Cuando están disponibles en 2 o más dispositivos de inyección diferentes se presentan la opción más barata y la más cara. No se ha tenido en cuenta el coste de los viales, ya que, aunque son más baratos, su uso es mucho menor en España.

mias, especialmente nocturnas. En algún estudio se ha observado un menor incremento de peso con los análogos, aunque en la mayoría no hay diferencias o son inferiores a 1 kg<sup>4,5</sup>. Como inconvenientes cabe señalar que no se pueden mezclar con otras insulinas y que, a igualdad de dosis, la glargina es algo más dolorosa. Una revisión sistemática de 6 estudios confirma que la dosis única de glargina es igual de efectiva que 1 o 2 dosis de NPH en cuanto al control glucémico tanto en la DM1 como en la DM2, pero con un menor riesgo de hipoglucemias nocturnas, especialmente cuando se compara con la pauta de dosis única nocturna de NPH (asociadas a fármacos orales)<sup>5</sup>. La experiencia con detemir es menor. Se necesitan estudios a largo plazo para conocer si comportan mejoras en la calidad de vida (al reducir el temor a la hipoglucemia) y estudios de coste-efectividad para valorar el impacto económico del control glucémico y menor incidencia de hipoglucemias. La guía GedapS recomienda reservar los análogos lentos como alternativa cuando existen hipoglucemias nocturnas que no se corrigen modificando la pauta previa de insulina o cuando éstas son un impedimento para la mejora del control glucémico<sup>2</sup>. Desde un punto de vista práctico, la insulinización con análogos lentos podría ser preferible en pacientes con un riesgo elevado de hipoglucemia: pacientes con insuficiencia renal o ancianos, especialmente si viven solos. En cuanto a la sustitución de insulina NPH por análogo, se podría considerar en pacientes tratados con 2 inyecciones diarias que requieren la ayuda de una tercera persona para inyectarles la insulina (cuidador o enfermera que han de desplazarse al domicilio)<sup>8</sup> y en pacientes musulmanes que realizan ayuno durante el Ramadán. En este último caso, la sustitución por una dosis nocturna de análogo podría reducir el riesgo de hipoglucemias diurnas. Cuando se sustituye la dosis nocturna de NPH por análogo, se debe administrar la misma dosis y a la misma hora, mientras que si el paciente está recibiendo 2 dosis de NPH o mixta, se debe calcular la dosis total y restar un 20-30% de unidades e inyectarla en una dosis única de análogo por la noche. Si se opta por otro momento del día, se puede administrar a cualquier hora, pero siempre a la misma.

### Insulinización en la diabetes tipo 2

Actualmente se considera de elección la adición de insulina retardada nocturna manteniendo los fármacos orales<sup>2,9</sup>. El aumento de peso y las hipoglucemias son menores y el control glucémico es similar o incluso superior que con la insulina en monoterapia<sup>9-11</sup>. La dosis inicial tanto con NPH como con análogo es de 10 U al acostarse<sup>2,9</sup>, sin que se precisen suplementos nocturnos de hidratos de carbono. Si el paciente no es capaz de inyectarse o no tiene nadie que lo pueda hacer y es necesario que acuda para ello al centro de salud, podría ser preferible la dosis única de glargina teniendo en cuenta que en los días siguientes deberá inyectarse siempre a la misma hora. Así, en un estudio, la

adición de glargina administrada por la mañana en pacientes tratados con un fármaco oral (glimepirida) se mostró más eficaz y con menor riesgo de hipoglucemias nocturnas que la dosis nocturna de NPH o glargina<sup>12</sup>.

Cuando el control no es adecuado con la pauta de NPH nocturna o se sobrepasan las 60 U se suele aconsejar el paso a 2 o más dosis manteniendo la metformina<sup>2</sup>. El cambio de NPH por análogo permitiría aumentar la dosis de insulina nocturna para reducir la hiperglucemia matinal sin aumentar el riesgo de hipoglucemias nocturnas<sup>8,11</sup>.

### Conclusiones

En general los análogos rápidos aportan pocos beneficios en la mayoría de los pacientes con DM2. Podrían ser útiles en los pacientes más jóvenes y en los que las hiperglucemias posprandiales o las hipoglucemias dificultan su optimización metabólica. Los análogos lentos aportan la ventaja de la dosis única y el menor riesgo de hipoglucemias. Sin embargo, mientras no se disponga de estudios comparativos de coste-efectividad a largo plazo, deben reservarse a los pacientes con alto riesgo de hipoglucemias, cuando éstas son frecuentes o constituyen un impedimento para mejorar el control y en los casos en que la dosis única sea la solución a problemas de tipo asistencial o social o represente una considerable mejora en la calidad de vida.

### Agradecimientos

Al Dr. Juan Francisco Cano Pérez, coordinador del grupo GedapS, por su apoyo y sugerencias en la redacción de este editorial.

M. Mata Cases<sup>a</sup> y M. Muñoz Grimaldo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>CAP La Mina. St. Adrià del Besòs. Barcelona.

Institut Català de la Salut. España.

Miembro del Grupo de Estudio de la Diabetes en

Atención Primaria de Salud (GedapS). España.

<sup>b</sup>DUE. CAP Llefia. Badalona. Barcelona. Institut Català de

la Salut. España. Miembro del Grupo de Estudio de la

Diabetes en Atención Primaria de Salud (GedapS). España.

### Bibliografía

1. Hirsch UK. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005;352:174-83.
2. GedapS (Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud). Guía de recomendaciones para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en atención primaria. 4.ª ed. Madrid: Elsevier Ed.; 2004.
3. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD003287.
4. Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2004; 64:2577-95.
5. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess*. 2004;8:1-72.

6. The Canadian Coordinating Office for Health Tehnnology Assessment (CCOHTA). Insulin Glargine for type 2 diabetes mellitus. *Issues Emerg Health Technol*. 2004;59:1-4.
7. Update on insulin analogues. *Drug Ther Bull*. 2004;42:77-80.
8. NICE. Full guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes-insulin glargine. *Technology Appraisal Guidance*. N.º 53. December 2002. Disponible en: [http://www.nice.org.uk/pdf/53\\_Insulin\\_analogues\\_full\\_guidance.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/53_Insulin_analogues_full_guidance.pdf)
9. Goday Arno A, Franch Nadal J, Mata Cases M. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización 2004. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:187-97.
10. Goudswaard A, Furlong Nj, Rutten G, Stolk R, Valk G. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;4:CD003418.
11. Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:758-67.
12. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. 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.