

Análogos de insulina: un pequeño paso para el hombre, un gran «peso» para la sociedad

Sr. Director: La autorización y la comercialización de los análogos de insulina de acción rápida abrieron esperanzas de mejorar el control de la diabetes. Las cualidades de los 2 análogos comercializados actualmente (aspart y lispro) han sido ampliamente difundidas; cabe destacar las ventajas (al menos teóricas) que ofrece su farmacocinética: comienzo de acción rápido y efecto más breve. Su promoción les atribuye un mejor control metabólico (HbA_{1c} y glucosa posprandial), una menor incidencia de episodios hipoglucémicos y, globalmente, una mayor aceptación de los pacientes. Cambio de dirección: hacia un mayor control de la glucemia capilar. Prospectos publicitario 920508-09/04 Novo Nordisk 2004.

Lamentablemente, el panorama en el mundo real no resulta tan concluyente como el que a veces intentan presentar los departamentos de marketing. En la revisión sistemática de la Cochrane Library¹ publicada en el 2004 (aunque con poca repercusión), Siebenhofer et al señalan que el análisis de los ensayos clínicos efectuados hasta diciembre de 2003 que comparan los análogos con insulina humana sólo les puede atribuir beneficios clínicos menores. Los autores sugieren «tener una respuesta cautelosa ante la promoción enérgica de los análogos de insulina hasta que se disponga de los datos de eficacia y seguridad a largo plazo» y reclaman la necesidad de realizar, por motivos de seguridad, un seguimiento a largo plazo de los pacientes que las utilizan, especialmente de los que presentan complicaciones diabéticas avanzadas (en los que no están suficientemente ensayadas) y en embarazadas, para determinar el perfil de seguridad, tanto para la madre como para el neonato. Algo similar parece desprenderse de las evaluaciones realizadas con los nuevos análogos de insulina basales, glargina y detemir².

Palabras clave: Análogos de insulina. Control diabetes. Perfil de seguridad.

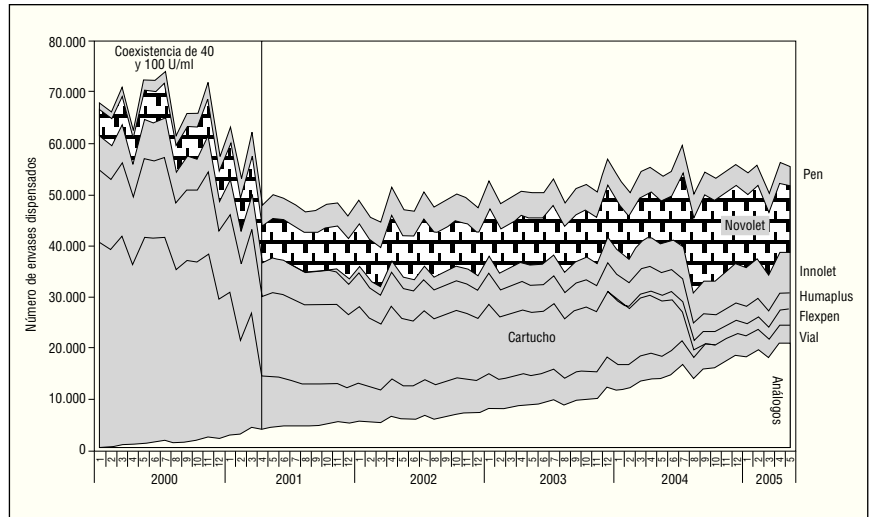


FIGURA 1. Evolución de las presentaciones de insulina en la Comunidad Valenciana.

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

Recientemente, y éste es el motivo de la carta, como ya anunciaba el laboratorio Novo Nordisk en el Reino Unido³, se ha procedido a la retirada (por racionalización en los productos de su vademécum) de varias especialidades de insulina humana, entre otras, las que utilizan el dispositivo Novolet®.

A diferencia de lo ha ocurrido en el citado país, en España la información se comunicó de manera «oficiosa» a los profesionales sanitarios hasta que, el pasado mes de febrero se llevó a cabo, simultáneamente, la comunicación oficial y la retirada efectiva de los preparados afectados, lo que sin duda ocasionó molestias tanto a los profesionales como, sobre todo, a los pacientes.

En el caso de la insulina NPH, que por el momento se mantendría en el mercado, se propone el cambio del sistema de administración Novolet® por el Innolet® (que pese a ser muy adecuado para diabéticos con dificultades en el manejo de las plumas, resulta aparatoso para la gran mayoría) o sustituirlo por la nueva pluma Flexpen®. En

cualquiera de los 2 casos se pagaría un 25% más por el mismo tratamiento (de 28,4 a 40,5 € por envase).

Con el eslogan: «Sistema Flexpen®: sencillez y seguridad», NovoNordisk nos propone justificar este cambio. Sin embargo, el dispositivo Novolet®, «la presentación preferida por los profesionales... y por los pacientes», como señalaba hace poco la publicidad del mismo laboratorio (en diabetes con insulinas... Novolet®. Prospecto publicitario 110094 Novo Nordisk), sigue siendo hoy la presentación más vendida en la Comunidad Valenciana (fig. 1). ¿Por qué retirar una especialidad del mercado si tiene tanta demanda?

En el caso de la insulina rápida y bifásica, el laboratorio y la Agencia Española del Medicamento proponen cambiarlo por los análogos Novorapid® y Novomix®. Análogos en casi todo menos en su precio (79,4 frente a 28,4 €). Y esta propuesta nos sugiere otra pregunta: si el médico hubiera considerado esta opción como la más conveniente para su paciente, ¿no la habría prescrito ya?

Dejando al margen que estas 2 preguntas se contestan solas y que la medida supone pagar 2-3,5 millones de euros más al año en la Comunidad Valenciana (en el escenario más optimista), lo evidente es que la medida provoca irremediabilmente la sustitución de los tratamientos con insulinas humanas por los nuevos análogos, a pesar de las limitadas mejoras que introducen en cuanto a eficacia, seguridad o

tolerancia del tratamiento (excepto en algún grupo concreto de pacientes, de manera moderada)¹.

Como en otras ocasiones, apreciamos que las decisiones comerciales influyen –y mucho– en nuestra práctica clínica. En este caso, el cese de comercialización de las especialidades afectadas, unido a una información imprecisa (p. ej., destacar que mejora la glucemia posprandial ocultando que los pacientes no mejoran sus cifras de HbA_{1c} o pueden experimentar cambios en los síntomas usuales de aviso de hipoglucemia, haciendo necesario advertirlos de esta situación) puede persuadir al médico a reemplazar, en un paciente controlado, el tratamiento con el que ambos están familiarizados por otra alternativa que no ha demostrado ser más beneficiosa a largo plazo y en la que ambos todavía no han adquirido la suficiente destreza.

Resumiendo, en este caso pensamos que la medida no persigue el beneficio del paciente. Que su tratamiento venga dictado por resultados comerciales y no por las decisiones clínicas del médico deja a ambos en una situación de indefensión.

**P. Cervera-Casino^a
y A. Royo-Garrido^b**

^aAtención Primaria. Distrito 13. Denia. Alicante. España. ^bCentro de Salud de Pego. Alicante. España.

1. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Naraath M, Gfrerer R, Pieber TR. Análogos de insulina de acción rápida versus insulina humana corriente en pacientes con diabetes mellitus (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://212.49.218.200/newgenClib-Plus/pdf/CD003287-ES.pdf>
2. Actualización en insulinas. Disponible en: http://www.osanet.euskadi.net/r85-5153/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/infac_v13n3.pdf
3. Novo Nordisk insulin portfolio changes announced [citado Sep 2005]. Disponible en: http://www.novonordisk.co.uk/documents/article_page/document/discontinuation_insulin.asp
4. Posible confusión en el cambio de una insulina rápida humana (Actrapid®, Humulina®, Humaplin®) por un análogo de insulina rápida (Novorapid®, Humalog®). Nota informativa 2005/03 de la

AEMPS [citado Sep 2005]. Disponible en: http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI_2005-03.pdf

Cálculo del riesgo cardiovascular y tablas de riesgo en España

Sr. Director: Dentro del apartado Reflexiones en Medicina de Familia, de la Revista que usted dirige, se ha publicado recientemente el artículo titulado «Prevención primaria con estatinas, consensos y tablas de riesgo»¹. Lo hemos leído con enorme expectación dado nuestro interés en el campo al que hace referencia, particularmente en los modelos para el cálculo del riesgo cardiovascular global, de forma individualizada. Y aunque estamos de acuerdo con algunos de los puntos en los que pone énfasis, no nos dejan de sorprender algunas de las afirmaciones que se realizan, por lo que nos gustaría puntualizar algún aspecto que, si no fuera así, podría confundir al lector.

En efecto, creemos que los médicos de atención primaria han de ser conscientes de que el empleo de una herramienta como las tablas para calcular el riesgo cardiovascular individual resultan una ayuda inestimable para la detección del nivel de riesgo y valorar, en consecuencia, el tratamiento más indicado. Eso, sin que pueda ser sustituido el buen juicio del profesional sobre el manejo de cada situación clínica en particular. Por lo tanto, estamos particularmente sensibilizados con la idea de que, cualquiera que fuera el modelo utilizado, en atención primaria es preciso emplear alguna herramienta que permita calcular el riesgo de enfermedad cardiovascular estandarizado de acuerdo con algunos criterios. Como resulta lógico pensar, quizá un segundo aspecto no menos

Palabras clave: Prevención primaria. Estatina. Tablas de riesgo cardiovascular.

importantes es poder llegar a utilizar un modelo que precisamente sirva para la población a la que se aplica, con aceptables sensibilidad y especificidad a la hora de detectar las situaciones de riesgo en sus distintos niveles, sobre la base del perfil de factores presentes. ¿Qué factores de riesgo incluir en el modelo? ¿Qué datos poblacionales aplicar para calcular el modelo? En eso radican las diferencias de las distintas tablas de riesgo a nuestra disposición. Y la experiencia nos ha demostrado que cuando se incluyen o excluyen ciertos factores de riesgo con impacto en una población determinada, los modelos son más o menos aplicables (al menos teóricamente). Es el caso de la cifra de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en la población española, que siempre deberá ser tenida en cuenta por nuestras particularidades poblacionales (detectar en nuestra población caracterizada por una cifra media de cHDL alta, un síndrome de HDL bajo tiene mucho valor). Lo mismo podríamos decir cuando para el diseño de las tablas de riesgo se emplea una prevalencia de los factores de riesgo, o el impacto de éstos en la morbilidad cardiovascular de la población, que no se corresponde con la población general a la que luego se aplica.

Éstos son los problemas que tiene la generalización de unas tablas de riesgo que, aun siendo absolutamente válidas, no proceden de nuestra población (p. ej., las de Framingham), u otras que, procediendo de nuestra población, son experiencias muy circunscritas y aisladas (p. ej., las de Regicor). Por tanto, no podemos por menos de sorprendernos cuando los autores proponen para la población general estas tablas ignorando que las procedentes del estudio DORICA², también recientemente publicado, tienen una base poblacional muy alta y unos estudios de prevalencia e impacto de los factores de riesgo en dicha muestra procedentes nada menos que de estudios en 9 comunidades autónomas. Estaríamos de acuerdo en que la sola utilización de algún modelo ya es un avance, sea cual fuere éste. Pero si en el siguiente avance se trata de recomendar alguno en concreto, sugerimos que se haga con los fundamentos que hemos señalado.

Es verdad que los autores del citado trabajo se refieren al estudio DORICA, pero «no lo sitúan en el actual debate», según ellos por no disponer de un registro de morbilidad de suficiente calidad. Naturalmente, podemos estar de acuerdo con ellos en que, al no tratarse de un estudio de cohortes, no tiene las ventajas de éstos, pero no han prestado atención en el original a que los datos del estudio DORICA, tal y como se recoge en el trabajo, proceden de distintos estudios epidemiológicos nutricionales y de factores de riesgo, diseñados exactamente para lo que se pretende. Además, la población estudiada en su conjunto (cerca de 15.000 individuos) se ajustaba a la proyección censal para la población española y, por tanto, es representativa, cosa que no ocurre en otros estudios de ámbito más local y población más reducida. Adicionalmente, la tasa de acontecimientos coronarios se obtuvo del estudio IBERICA³. Cabe señalar en este comentario que distintos estudios transversales han sido utilizados para formar una cohorte, como es el caso del proyecto ERICE, que se está llevando a cabo por una de las redes de investigación⁴. Con ello se consigue el modelo propuesto que, con aproximarse mínimamente a él, permite comprobar cómo se ajusta más a la población española que aquellos otros que pueden supervalorar el riesgo (como es el caso de Framingham) o infravalorarlo (como es el caso de REGICOR).

En definitiva, sugerimos una lectura más detallada y detenida de nuestro trabajo, donde podrán encontrar las particularidades metodológicas que le confieren validez. Además, hemos de defender por coherencia científica la importancia de estudios representativos de la población a la hora de proponer unas tablas de riesgo para aplicar en ella. En este sentido, las tablas que se proponen a raíz del estudio DORICA, siendo un modelo más dentro de las propuestas para su utilización, permiten, sin duda, una toma de decisiones en la práctica clínica habitual bien fundamentada.

T. Mantilla y J. Millán, en nombre por el grupo del estudio DORICA*

*Grupo del estudio DORICA: J. Aranceta, M. Foz, B. Gil Extremera, E. Jover, T. Mantilla, J. Millán, S. Monereo, B. Moreno.

1. Miguel García F, Gara Ortiz A, Montero Alonso MJ. Prevención primaria con estatinas, consensos y tablas de riesgo. *Aten Primaria*. 2005;36:31-8.
2. Aranceta J, Pérez C, Foz M, Mantilla T, Serra L, Moreno B, et al. Tablas de evolución del riesgo coronario adaptadas a la población española: Estudio DORICA: *Med Clin (Barc)*. 2004;123:686-91.
3. Marrugat J, Elosúa R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997-2005. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:337-46.
4. Estudio de la variabilidad regional de factores de riesgo cardiovascular y desarrollo de la ecuación de riesgo cardiovascular española. Proyecto ERICE. Coordinador: Sánchez Rafael G. Red de Investigación y Salud y Género. Disponible en: www.retics.net/tematica

Réplica de los autores

Sr. Director: Lo que básicamente intentamos traer al debate científico en el artículo objeto de comentario^{1,2}, y en otros, es el análisis de las evidencias disponibles, más allá de los *abstracts* y realizando una valoración global de las mismas. Cuando hemos hecho esto nos hemos ido encontrando, sucesivamente, que muchas de las recomendaciones de los consensos en vigor no se adecuan a las evidencias. Más aún, que los consensos, con más frecuencia de la deseada, son poco rigurosos en el análisis y la valoración de las evidencias. En el caso de la hipercolesterolemia, es más llamativo si cabe, y prueba de ello son las importantes discordancias entre las distintas recomendaciones vigentes.

No compartimos la idea de que las tablas de riesgo sean una «ayuda inestimable». Se trata más bien de instrumentos poco sensibles, poco específicos y, fundamentalmente, con escaso valor predictivo, de modo que al aplicarse al paciente individual tenemos pocas garantías de realizar una estimación válida de su riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Estatinas. Tablas de riesgo cardiovasculares. Modelo DORICA.

Otro asunto es que nos puedan ayudar a discriminar grupos de población en los que las intervenciones farmacológicas puedan ser más rentables -o grupos de población en los que con gran probabilidad no lo son. En este sentido, las tablas de riesgo deben considerarse un instrumento de apoyo, pero no un instrumento condicionante de la práctica clínica.

Framingham original y SCORE pueden condicionar la práctica clínica, pues se ha demostrado que sobrestiman el riesgo en la población española. De modo que califican como de «alto riesgo» a población que no lo es, lo que abre la puerta a automatismos en el tratamiento. Lo mismo puede decirse de las tablas DORICA, pues aunque no conozcamos bibliografía que evalúe sus resultados al aplicarse a una población tipo, basta observar su similitud con SCORE para estimar la similitud de sus resultados. Por eso sorprende la afirmación de que con el modelo DORICA, «con aproximarse mínimamente a él, permite comprobar cómo se ajusta más a la población española que aquellos otros que pueden supervalorar el riesgo (como es el caso de Framingham) o infravalorarlo (como es el caso de REGICOR)». No es ésta la única afirmación sorprendente o poco inteligible de la carta, pues los autores parecen confundir la experiencia con la teoría, la cantidad de datos o la extensión geográfica de su procedencia con su calidad, la construcción de un modelo con la adaptación de un modelo existente, la detección en la clínica de un colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajo con su repercusión en el cálculo del riesgo, la validez de un instrumento con, sucesivamente, su aceptabilidad general, sus particularidades metodológicas o la procedencia de sus datos, y la coherencia científica con la representatividad poblacional de los estudios, su aplicación y el fundamento automático de las decisiones clínicas. Que diversos estudios transversales hayan sido utilizados para crear una cohorte en el proyecto ERICE es también un hecho, al parecer, de suma pertinencia e importancia. Y no resulta fácil descifrar el significado exacto de la alusión a que los datos de DORICA proceden de estudios distintos «diseñados exactamente para lo que se pretende». Pues da la impresión de que los autores justifican la validez para la población española de las tablas

DORICA en el esfuerzo y la complejidad del necesario ajuste que ha debido de realizarse, dada la heterogeneidad en el diseño, los objetivos y la procedencia de los datos utilizados.

La tabla REGICOR no es la panacea universal, pero ha sido construida mediante un procedimiento validado e inteligible, se ha calibrado con datos procedentes de un registro poblacional homogéneo y riguroso, está avalada por los autores de las tablas de Framingham originales y se ha sometido con éxito a un proceso de validación en la población española (estudio VERIFICA³). Cuando las tablas DORICA puedan presentar estas credenciales científicas, se podrá empezar a discutir. Y lo mismo puede decirse respecto a las tablas SCORE, en cuanto a fuentes de datos, validación en España o adaptación para España. Mientras tanto, no hay ninguna razón de orden científico para recomendar en nuestro país otras tablas que las calibradas de REGICOR, aunque el PAPPs 2005⁴, con

cierta ligereza científica, no deje siquiera la puerta abierta a su utilización, contraviniendo no sólo la evidencia sino al propio Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) que, si bien adapta la guía de las sociedades europeas Third Joint Task Force, y «por tanto utiliza la versión para países de baja incidencia del modelo SCORE», añade: «El CEIP señala que, además del modelo SCORE, existe la tabla de Framingham calibrada» y que «continuará analizando nuevas evidencias disponibles con la idea de actualizar y adaptar las recomendaciones de prevención cardiovascular en España»⁵, aludiendo al estudio VERIFICA por entonces aún no disponible.

**F. Miguel-García, A. García-Ortiz
y M.J. Montero-Alonso**

Miembros del Grupo de Información sobre
Medicamentos de la Dirección General de
Asistencia Sanitaria de Sacyl.
Valladolid. España.

1. Miguel García F, García Ortiz A, Montero Alonso MJ. Prevención primaria con estatinas, consensos y tablas de riesgo. *Aten Primaria*. 2005;36:31-8.
2. Mantilla T, Millán J, del grupo del estudio DORICA. Cálculo del riesgo cardiovascular y tablas de riesgo en España. *Aten Primaria*. 2006;37:364-5.
3. Marrugat J, Comin J, Elosua R, Ramos R, Solanas P, Nam BH, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the verification study. *Eur Heart J* [Serie en Internet]. 2005 [citado 14 Febrero 2006]; 26 Supl.: [Approx. 1 p.]. Disponible en: <http://www.escardio.org/knowledge/congresses/abol/presentation?id=23668>
4. Grupo de Expertos del PAPPs. Recomendaciones preventivas cardiovasculares en atención primaria. *Aten Primaria*. 2005;36 Supl 2:11-26.
5. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Aten Primaria*. 2004;34:427-32.

AGENDA

Congresos

XV Congreso de la Sociedad Madrileña de Medicina Familiar y Comunitaria: las competencias del médico de familia
Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares.
26 y 27 de mayo de 2006.
Información: Fundación General de la Universidad de Alcalá.
Tel.: 917 897 430. Fax: 918 797 455.
E-mail: congreso.smmfyc@fgua.es
www.smmfyc.es

Simposios • Coloquios • Conferencias • Seminarios

Red Española de Atención Primaria XI Jornadas de la REAP Farmacovigilancia en Atención Primaria
«Tarjeta amarilla: una herramienta común»
Zaragoza, 2 y 3 de junio de 2006
Sede: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza.
Avda. Tenor Fleta, 57-C, 1.º. 50008 Zaragoza.
Secretaría Técnica: Viajes Iberia.
C/ Arzobispo Doménec, 5.
50006 Zaragoza. España.
Tel.: 976 220 387.
Fax: 976 222 579.
Correo electrónico:
zaragoza.domenech5@viajesiberia.com
www.viajesiberiacongresos.com