

INSULINAS: ¿CUÁNDO HUMANAS, CUÁNDO ANÁLOGOS?

Las insulinas convencionales o "humanas" se han utilizado ampliamente en el tratamiento de la *Diabetes Mellitus* (DM). Existen varios tipos: de **acción rápida** (insulina regular), de **acción intermedia** (NPH o isofánica), de **acción prolongada** (obtenidas mediante la cristalización con protamina tipo NPL) y **bifásicas** (mezclas de insulina regular y NPH en diferentes concentraciones). Su objetivo es inducir un efecto metabólico similar al producido por la secreción de insulina endógena, que en condiciones normales, consiste en una secreción basal y en picos cortos de secreción durante las comidas. Sin embargo, estas insulinas "humanas" presentan ciertas limitaciones en algunos pacientes para mantener un control adecuado de las glucemias.^{1,2,3}

En los últimos años se han desarrollado los denominados análogos de la insulina, que son moléculas similares a la insulina humana, modificadas por bioingeniería genética en las que se ha cambiado la secuencia de aminoácidos. Estas insulinas presentan características farmacocinéticas que potencialmente permiten mejorar el perfil de utilización de las insulinas convencionales.

El objetivo de este artículo es revisar las características farmacocinéticas, así como las evidencias disponibles sobre eficacia y seguridad de los análogos de las insulinas con respecto a las insulinas convencionales en el tratamiento de pacientes diabéticos y así poder establecer su lugar en la terapéutica.

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES A NIVEL FARMACOCINÉTICO

Es importante conocer la farmacocinética de las diferentes insulinas ya que su utilización en la práctica clínica podrá variar en función de estas características. El perfil farmacocinético de las diversas insulinas se resume en la figura 1⁴ y los parámetros que definen su cinética aparecen en la tabla de presentaciones comerciales.

Insulinas y análogos de acción rápida

La insulina de acción rápida se utiliza para corregir la hiperglucemia postprandial¹. La insulina regular por vía subcutánea tiene un inicio de acción lento y la concentración máxima se alcanza 2-3 horas después de su administración; esto obliga a administrarla 30-45 minutos antes de las comidas, con el fin de que su nivel máximo coincida con el pico de glucemia postprandial. Además, se ha sugerido que su semivida de eliminación es demasiado larga y por este motivo aumentaría el riesgo de hipoglucemia interprandial.³

Actualmente, existen tres análogos de acción rápida comercializados (insulina lispro, aspart y glulisina). Estos tres análogos tienen un perfil farmacocinético semejante entre sí pero que difiere con el perfil de la insulina rápida humana. Tienen un inicio de acción más rápido y una menor duración de la acción, por lo que simulan mejor la respuesta endógena de la insulina prandial. Estas características facilitan que su administración se realice inmediatamente antes o incluso después de una ingesta, evitando así la espera obligada de 15-30 minutos que se recomienda tras la insulina regular.^{1,5,6}

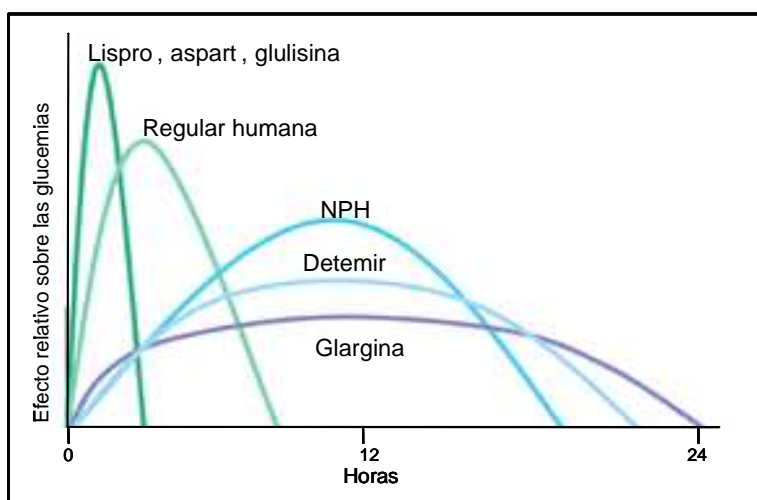
Insulinas y análogos de acción prolongada o insulinas basales

Las insulinas de acción intermedia y prolongada se utilizan principalmente para proporcionar un suministro constante de cantidades pequeñas de insulina,

independientemente de la ingesta de alimentos durante un período mayor de tiempo. La insulina NPH, actualmente la insulina basal más ampliamente utilizada, alcanza un punto máximo entre 4-12 horas con una duración de acción inferior a las 24 horas y picos séricos muy variables.^{2,3,6}

Actualmente existen dos análogos de acción prolongada disponibles: insulina glargina e insulina detemir. Estos análogos tienen una duración de acción más prolongada (20-30 horas para glargina y 20-22 horas para detemir) y no presentan picos de acción³, en comparación con la insulina NPH. Estas diferencias farmacocinéticas parecen traducirse en una mejora en la pauta de administración (cada 24 horas^{2,6} con glargina o 1-2 veces al día, dependiendo de las necesidades del paciente, con detemir⁶) y en la consecución de unos niveles plasmáticos más homogéneos y disminución teórica del riesgo de hipoglucemia (sobre todo hipoglucemias nocturnas).

Figura 1: Curvas tiempo-actividad de la insulina humana y análogos



Adaptada de McMahon GT and Dluhy RG. Intention to Treat — Initiating Insulin and the 4-T Study. N Eng J Med 2007;357:1759-61.

Insulinas bifásicas (mezclas)

Las insulinas bifásicas son combinaciones de insulina de acción rápida con su correspondiente asociación protamínica de acción lenta, para intentar cubrir los requerimientos prandiales e interprandiales en los pacientes diabéticos. Existe una amplia experiencia con formulaciones premezcladas de insulina humana y la pauta más utilizada son dos dosis diarias. También se encuentran disponibles insulinas bifásicas que contienen análogos rápidos: aspart y lispro (tabla de presentaciones comerciales).

La principal ventaja de estas formulaciones es que se reduce el número de inyecciones diarias. Pero su administración, a veces, tiene el inconveniente de su limitada flexibilidad en la dosis que impide lograr un control adecuado de las glucemias.⁷

INTERCAMBIO ENTRE LAS DIFERENTES INSULINAS

Los análogos de insulina y las insulinas humanas no se consideran directamente intercambiables en la mayor parte de los pacientes, a pesar de que se pueden considerar terapéuticamente equivalentes, desde el punto de vista de su eficacia y seguridad. La dosis de los análogos no es equipotente con la dosis de insulina

humana y la modificación del tipo (humana o análogos) o marca comercial, puede dar lugar a la necesidad de realizar un ajuste individualizado de la pauta posológica con un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas.⁶

La ficha técnica de la insulina glargina es la única que incluye un apartado que hace referencia al cambio con otras insulinas y textualmente dice: "los pacientes que van a modificar su pauta de insulina basal (NPH) dos veces al día a una única dosis diaria con glargina, deben reducir la dosis de insulina basal entre un 20 y un 30% durante las primeras semanas de tratamiento, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia nocturna y matutina. Puede ser necesario un ajuste de dosis de insulina regular o del tratamiento antidiabético oral concomitante".⁶

¿QUE APORTAN LOS NUEVOS ANÁLOGOS FRENTE A LA INSULINA CONVENCIONAL?

La principal limitación a la hora de valorar la eficacia de los análogos de insulina es la ausencia de estudios a largo plazo que valoren la reducción de complicaciones en pacientes con DM. La mayoría de los estudios que se han realizado son a corto plazo y las variables que miden son intermedias: variación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c).

En cuanto a seguridad a largo plazo, tampoco existen estudios, siendo la incidencia de hipoglucemias el principal efecto adverso valorado, pero siempre con cautela en la interpretación de los resultados puesto que no existe homogeneidad en la definición del término.

La aparición de los análogos de insulina ha mejorado las características farmacocinéticas de la insulina convencional, consiguiendo un perfil de acción más parecido al de la insulina endógena. Si bien los análogos producen un control más estable de la glucemia, en muchos casos esto no se traduce en un resultado clínicamente relevante, como veremos a continuación.

a) Análogos de insulina de acción rápida *versus* insulina humana regular

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con DM tipo 1, en que se ha comparado insulina lispro e insulina aspart con insulina regular, los análogos de insulina de acción rápida, obtuvieron una reducción de los niveles de HbA1c que alcanzó la significación estadística, aunque de escasa relevancia clínica (reducción del 0,09 y 0,14 respectivamente en relación a la reducción de 1,0 de los niveles de HbA1c, considerado como el valor mínimo clínicamente relevante). Sin embargo, estas diferencias no se han observado en los estudios realizados en pacientes con DM tipo 2.⁸

En cuanto a la valoración del principal aspecto de seguridad de estos fármacos, en pacientes con DM tipo 1 la incidencia de hipoglucemias totales y severas fue similar con los análogos respecto a la humana. Si se valoran las hipoglucemias nocturnas, el tratamiento con insulina lispro podría evitar alrededor de un episodio por paciente cada dos meses (diferencia de medias ponderadas de episodios por paciente y mes = -0,55; IC95% -0,92 a -0,19). Sin embargo con insulina aspart e insulina glulisina no se encontraron diferencias en los ensayos realizados.^{1,8}

En DM tipo 2 no hay diferencias en ninguno de los tres tipos de hipoglucemia.^{1,8}

b) Análogos de insulina de acción prolongada *versus* insulina isofánica o NPH

En DM tipo 1 los análogos no han demostrado ventajas de significación clínica respecto a la NPH en la reducción de la HbA1c. Insulina glargina ha demostrado una disminución estadísticamente significativa pero sin relevancia clínica en 7 de 11

estudios, sin posibilidad de un análisis conjunto debido a su heterogeneidad. En el caso de insulina detemir no se ha alcanzado significación estadística ni clínica. En los pacientes con DM tipo 2 la reducción obtenida fue similar entre análogos y humana.⁹

En DM tipo 1 insulina glargina no presenta diferencias frente a NPH en la incidencia de hipoglucemia total ni nocturna. Únicamente se ha observado una reducción de las hipoglucemias severas cuando se analizan por separado los estudios en los que se utiliza como terapia combinada insulina rápida humana (RR=0,73; IC95% 0,55-0,95); no así cuando se analizan conjuntamente todos los estudios, ya sea humana o lispro la insulina rápida utilizada. Insulina detemir se ha asociado a una reducción del riesgo de hipoglucemia nocturna (RR=0,89; IC95% 0,82-0,97, así como de hipoglucemia severa (RR=0,75; IC95% 0,59-0,95). Sin embargo, los resultados obtenidos de un metanálisis de 8 estudios con una duración media de 35 semanas, apunta que sería necesario tratar a 50 pacientes para evitar un caso de hipoglucemia severa.⁹ Los resultados de un ensayo clínico de dos años de duración publicado recientemente en DM tipo 1 siguen la misma tendencia.¹⁰

En DM tipo 2, insulina glargina se ha asociado a una reducción del riesgo de hipoglucemias totales (RR=0,89; IC95% 0,83-0,96) y nocturnas (RR=0,57; IC95% 0,44-0,74), pero no las severas. Con detemir sólo se ha identificado un ensayo en el que no se observaron diferencias en el total de hipoglucemias, pero sí en las nocturnas (RR=0,66; IC95% 0,45-0,96).⁹

Otro aspecto a destacar es que en general los pacientes tratados con insulina detemir tienden a mantener o aumentar menos su peso que los tratados con insulina NPH.⁶

Tabla 1: Ventajas e inconvenientes de los análogos de insulinas.

ANALOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA (LISPRO, ASPART Y GLULISINA) VS INSULINA REGULAR HUMANA		
VENTAJAS POTENCIALES	INCONVENIENTES	EVIDENCIAS DISPONIBLES
<ul style="list-style-type: none"> • Perfil de acción más similar al de la insulina endógena en relación a la ingesta. • Efecto hipoglucemiante más precoz (coincide con el mayor pico glucémico provocado por la ingesta). • Supuesta menor incidencia de hipoglucemias interprandiales. • Posible mejora de la calidad de vida (administración justo antes, durante o inmediatamente después de la ingesta). 	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia y seguridad a largo plazo sin establecer. • No existen suficientes datos acerca de su efecto en subgrupos especiales de pacientes. Lispro es la única con indicación en niños (> 2 años). 	<p>Eficacia: análogos vs convencionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Control de HbA1c:</u> Las diferencias carecen de relevancia clínica. • Reducción de complicaciones de DM a <u>largo plazo:</u> No datos. <p>Seguridad: análogos vs convencionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hipoglucemias:</u> No diferencias o diferencias sin relevancia clínica.
ANALOGOS DE ACCIÓN LENTA VS INSULINA NPH		
VENTAJAS POTENCIALES	INCONVENIENTES	EVIDENCIAS DISPONIBLES
<ul style="list-style-type: none"> • Administración única diaria (no siempre en detemir). • Perfil farmacocinético más estable. • En algunos casos menor número de hipoglucemias nocturnas o severas en DM tipo 1 y tipo 2. • Menor aumento de peso (insulina detemir). 	<ul style="list-style-type: none"> • Seguridad y beneficio a largo plazo sin establecer. • No existen suficientes datos acerca de su efecto en subgrupos especiales de pacientes (ancianos, embarazo, lactancia y menores de 6 años). • No se pueden mezclar en la misma jeringa con otras insulinas. • Mayor coste. 	<p>Eficacia: análogos vs convencionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Control de HbA1c:</u> No diferencias o diferencias sin relevancia clínica. • Reducción de complicaciones de DM a <u>largo plazo:</u> No datos. <p>Seguridad: análogos vs convencionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hipoglucemias:</u> Posible reducción en algunos estudios, en general de poca relevancia clínica.

¿HAY DIFERENCIAS ENTRE LOS ANÁLOGOS?

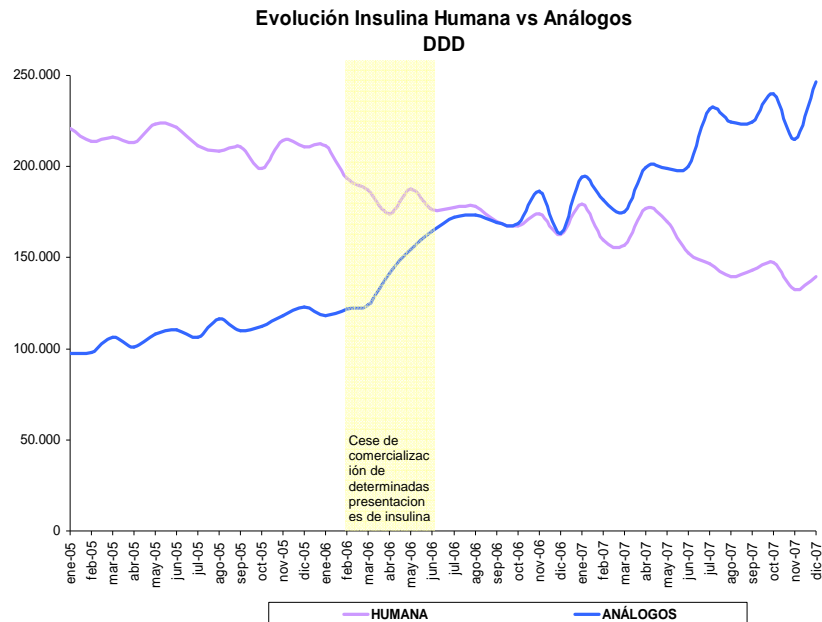
En un estudio de 52 semanas comparando insulina detemir y glargina, en 582 diabéticos tipo 2 sin tratamiento previo con insulina, la disminución de la HbA1c fue similar, así como el riesgo de hipoglucemia, mientras el incremento de peso fue inferior para detemir (3'0 kg vs 3'9 kg). La dosis media diaria de insulina glargina utilizada fue de 0'44 UI/kg, frente a una dosis media mucho mayor de detemir, 0'78 UI/kg. En el brazo de tratamiento con insulina detemir, se administraron dos dosis diarias en el 55% de los pacientes, mientras que en el de insulina glargina se utilizó siempre una sola dosis diaria.¹¹

En otro estudio reciente que incluyó 320 pacientes con DM tipo 1, se obtuvieron resultados similares, salvo que no se observaron diferencias significativas en el aumento de peso a las 26 semanas y que el porcentaje de pacientes que sufrieron al menos un episodio de hipoglucemia nocturna (48,7% vs 52,6%, p=0,046) o severa (1,9% vs 7,8%, p=0,047) fue inferior para insulina detemir, aunque no se encontraron diferencias en el riesgo de hipoglucemias totales ni en las confirmadas por laboratorio. Se utilizaron dos dosis diarias de detemir frente a una de glargina.¹²

Entre los análogos de insulina de acción corta no disponemos de estudios que demuestren diferencias significativas a nivel clínico entre ellos, ni en términos de eficacia ni de seguridad.^{13,14,15}

¿CÓMO HAN REPERCUTIDO ECONÓMICAMENTE LOS NUEVOS ANÁLOGOS?

La tendencia hacia el intercambio de insulina humana por análogos es evidente. En diciembre de 2007 los análogos suponían ya el 64% del total de dosis diarias definidas (1 DDD = 40 UI) de insulinas consumidas mediante receta oficial del SNS en las Baleares.

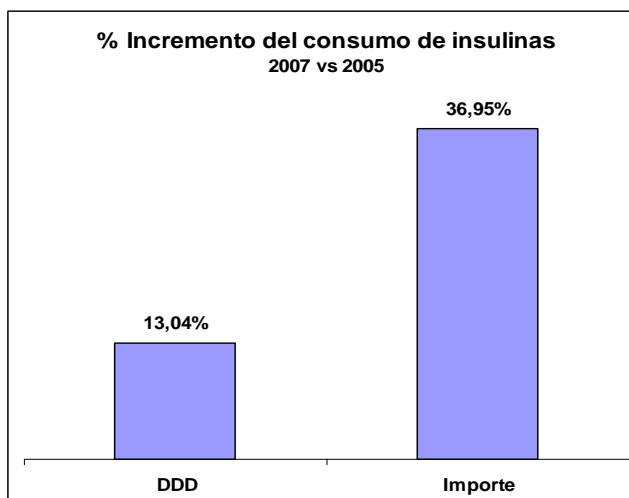


1 DDD = 40 UI

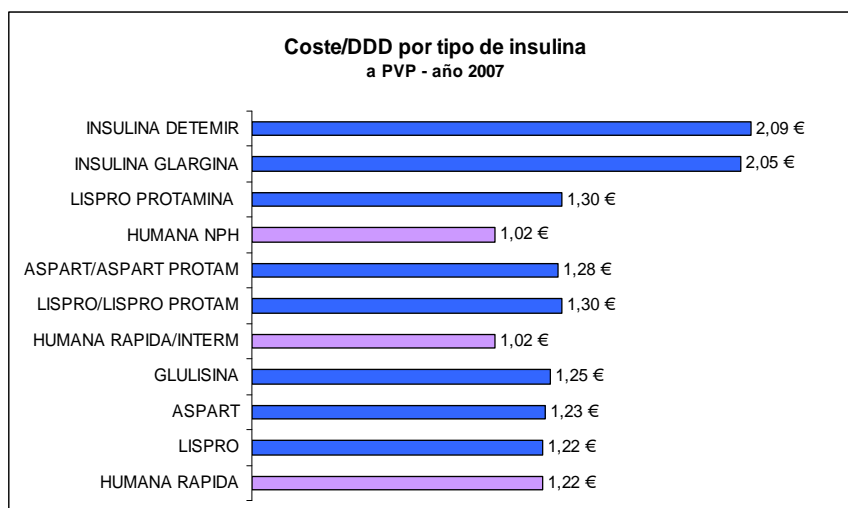
Datos de GAIA (Gestor de la Prestación Farmacéutica del Ib-salut) – Junio 2008

La retirada de determinadas especialidades farmacéuticas de insulina humana entre febrero y junio de 2006 contribuyó a potenciar el intercambio por análogos, que lo son en casi todo menos en el precio, con ventajas sólo en grupos concretos de pacientes.¹⁶ Cabe preguntarse si el tratamiento que a día de hoy llevan nuestros pacientes se basa sólo en decisiones clínicas o viene influenciado en gran medida por decisiones comerciales.

La repercusión en la factura farmacéutica es también clara: mientras la cantidad de insulina consumida en los dos últimos años ha aumentado un 13%, su coste (a PVP) ha aumentado casi tres veces más, un 37%, lo que supone en Baleares 1.638.743,41 € más en 2007 que en 2005.



1 DDD = 40 UI
 Datos de GAIA (Gestor de la Prestación Farmacéutica del Ib-salut) – Junio 2008



1 DDD = 40 UI
 Datos de GAIA (Gestor de la Prestación Farmacéutica del Ib-salut) – Junio 2008

CONCLUSIONES Y LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

Los análogos de insulina han mostrado una eficacia similar a las insulinas humanas en el control de la glucemia. Sin embargo, a diferencia de éstas últimas, se desconoce su capacidad para reducir a largo plazo las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes, principal objetivo del tratamiento.

Presentan discretas ventajas en cuanto a su administración, ya que su mejor perfil farmacocinético permite una administración más cómoda, con análogos de acción rápida en relación con las comidas y la posibilidad de una administración única diaria en el caso de los de acción prolongada.

Por otro lado, la incidencia de hipoglucemias que producen los análogos parece menor, aunque en muchos estudios no se han presentado diferencias o estas son de escasa relevancia clínica, sobre todo cuando nos referimos a hipoglucemias severas, que son las de mayor relevancia clínica. Por tanto el número de pacientes que se beneficiaría de esta posible ventaja es limitado.

Todo lo anterior, unido a un mayor coste y el desconocimiento de su seguridad y efectividad a largo plazo, no aconsejaría un uso indiscriminado de análogos de insulina en lugar de la insulina humana. Por tanto, con los datos disponibles hasta el momento, los pacientes con un buen control de la glucemia deberían mantener el mismo tratamiento con insulina convencional y únicamente en aquellos en los que se observe un mal control, o bien presenten frecuentes o graves episodios de hipoglucemias, podría estar justificado el uso de los análogos.

Fernando Becerril. Servicio de Farmacia. Hospital Can Misses.
Margarita Prats. Servicio de Farmacia. Hospital de Formentera.
Carmen Pata. Servicio de Farmacia de AP. Área de Salud Ibiza-Formentera.
Rafael Torres. Servicio de Farmacia de AP. Área de Salud Ibiza-Formentera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD003287. Review Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 1.
2. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD005613. Review.
3. Oikarine R, Bernburn M, Mooradian D. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. Drugs 2005;65:325-340.
4. McMahon GT, Dluhy RG. Intention to Treat — Initiating Insulin and the 4-T Study. N Eng J Med 2007;357:1759-61.
5. Simpson D, McCormack PL, Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Insulin Lispro - A Review of its Use in the Management of Diabetes Mellitus. Drugs 2007;67:407-434.
6. Fichas Técnicas de diversas especialidades: Actrapid®, Novorapid®, Humalog®, Apidra®, Lantus®, Levemir®, Insulatard®, Mixtard®, Novomix®. En: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> (consultado el 10/07/08).
7. Aragón A, Oliván B, Manzano P, Lucas T. Las nuevas insulinas: Revisión, Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2004;28:41-9.
8. Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness [Technology Report no 87]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2007. En: <http://cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search/publication/706> (consultado el 10/07/08).
9. Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, Campbell K. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness [Technology Report number 92]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. En: <http://cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search/publication/757> (consultado el 10/07/08).
10. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. Diabet Med 2008;25:442-9.

11. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408-16.
12. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2007;24:635-42.
13. Weinzimer SA, Ternand C, Howard C, Chang CT, Becker DJ, et al. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:210-5.
14. Plank J, Wutte A, Brunner G, Siebenhofer A, Semlitsch B, et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2053-7.
15. Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:439-44.
16. Cervera-Casino P, Royo-Garrido A. Análogos de insulina: un pequeño paso para el hombre, un gran "peso" para la sociedad. *Aten Primaria* 2006;37:363-4.