

El Comprimido

PROGRAMA
INFORMED

Depòsit Legal PM-2460-2007

ISSN 1988-4184

IB-SALUT · Servei de Salut de les Illes Balears

ÍNDEX

EDITORIAL.....	1
RESISTÈNCIA A L'ASPIRINA: I ARA QUÈ?	2
INSULINES: QUAN LES HUMANES, QUAN ELS ANÀLEGS	5
AVALUACIÓ DE TAMSULOSINA OCAS	11

COMITÈ EDITORIAL

M ^a Victoria Álvarez	Gemma Melero
Fernando Becerril	Ana Padilla
M ^a Lluç Bennasar	Carmen Pata
Ignacio Blasco	Margarita Prats
Beatriz Calderón	Francesc Puigventós
Cecilia Calvo	Marta Rovira
Txema Coll	Sixto Ruiz
Angels Lladó	Aina Soler
Victor Llodrà	Montserrat Vilanova

IMATGE DEL MES



"...es fa camí al caminar"

EDITORIAL

En el moment de l'autorització de nous medicaments o de noves indicacions clíniques, les Agències Reguladores estableixen, com a requisit per a un dictamen positiu, el compliment de determinats criteris de qualitat, eficàcia i seguretat. En moltes ocasions, no s'exigeix però que el medicament presenti un balanç benefici/risc superior als que ja tenim disponibles per a la mateixa indicació, si no que l'avaluació es realitza com si existís un buit terapèutic.

En el cas dels medicaments, l'atribut de "novetat" no es pot considerar sempre com un valor afegit, sinó que ha d'implicar l'adopció de certes precaucions en el seu ús, degut, principalment a les incerteses en el perfil de seguretat que existeixen en el moment de la comercialització. Per aquest motiu, es fonamental l'avaluació comparada de les "novetats" front a la resta de les alternatives amb la finalitat de determinar la seva **utilitat terapèutica**.

Els "vells" fàrmacs també precisen una revaluació periòdica, ja que les noves evidències que van sorgint poden modificar el seu lloc en terapèutica.

Per tal que els professionals sanitaris puguin fer un ús adequat de la farmacoteràpia, es precis disposar d'avaluacions objectives e independents dels medicaments, de manera que aquests siguin qualificats en funció de la seva utilitat per a la pràctica clínica, comparant l'eficàcia i seguretat del medicament, tenint present el criteri de l'eficiència.

La **Comissió d'Avaluació de Medicaments**, constituïda per experts del medicament de la nostra comunitat autònoma, té com a funció l'anàlisi crític de la evidència científica dels medicaments, amb l'objectiu de posicionar-los en terapèutica.

Els dictàmens que elabora la aquesta comissió, estaran disponibles en a la web elcomprimido.com, en forma de informes d'avaluació, de extensió breu i lectura amigable, amb l'objectiu d'oferir als professionals sanitaris de la CAIB una font de informació de la qualitat, vàlida e independent sobre medicaments.

Comitè Editorial

RESISTÈNCIA A L'ASPIRINA: I ARA QUÈ?

Està ben establert el benefici de l'àcid acetilsalicílic (AAS) per prevenir l'aparició d'un nou esdeveniment cardiovascular en els pacients que ja n'han presentat un abans (prevenció secundària) i en els pacients amb factors de risc però sense malaltia manifesta. **La teràpia amb aspirina és la peça angular en la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics** i ha demostrat la reducció de la incidència d'infart agut de miocardi (IAM), de l'accident vascular cerebral (AVC) no letal i de la mortalitat d'origen cardiovascular¹. Malgrat això, un grup important de pacients podria tenir una resposta subòptima a aquest medicament, de tal manera que quedarien exposats a un major risc aterotrombòtic fins i tot rebent-la en les dosis indicades a causa del que es coneix com a *resistència a l'aspirina*.

Però, què és la resistència a l'aspirina? La definició més estesa per explicar aquest fenomen es refereix a la incapacitat de les dosis terapèutiques d'aquest medicament de reduir la producció plaquetària de tromboxà A₂ dependent de la COX-1 i, en conseqüència, d'evitar l'activació i l'agregació plaquetària. A aquesta definició també se li ha donat un abast clínic, ja que la recurrència d'esdeveniments vasculars en pacients que reben tractament amb aspirina en dosis terapèutiques també es considera resistència a l'aspirina. Aquesta resistència clínica s'hauria de considerar en realitat un fracàs terapèutic, en el qual estarien implicats molts factors, al marge que el pacient que presenta aquesta recurrència tingui o no resistència a l'aspirina definida en termes de laboratori.

QUANTS PACIENTS I COM DIAGNOSTICAR-LOS?

La controvèrsia creada sobre aquest fenomen suscita noves preguntes entre els clínics. La primera és quina és la prevalença real de la resistència a l'aspirina.

Crida l'atenció que, en els diferents estudis publicats, s'hagi estimat que entre el 0,4 % i el 83,3 % dels pacients podrien tenir cert grau de resistència a l'aspirina. El problema principal per determinar la prevalença real -cosa que explicaria la variabilitat obtinguda en els estudis- rau en la diversitat de proves emprades per diagnosticar aquest fenomen. En dos estudis recents, comparant les diferents proves d'agregabilitat emprades per diagnosticar la resistència a l'aspirina es va observar que la **dosi d'aspirina** i el **mètode diagnòstic** emprat influeixen en l'estimació de la prevalença, i a més varen confirmar una falta de correlació entre els resultats i la capacitat per diagnosticar aquest fenomen.^{2,3}

Així doncs, **actualment no s'ha establert quin és el mètode apropiat per determinar qui és resistent a l'AAS i qui no ho és**.

Malgrat això, hom té la percepció que fins al 40% dels pacients podrien ser resistents a l'aspirina. Tenint en compte que és un fàrmac àmpliament utilitzat per reduir el risc cardiovascular, ens mena a plantejar-nos una segona pregunta: ¿significa que, per culpa de la resistència a l'aspirina, un gran nombre dels pacients no estan "protegits" contra les complicacions aterotrombòtiques?

Recentment s'ha publicat una metanàlisi que analitza l'efectivitat del tractament antiagregant en els pacients amb resistència a l'aspirina. Aquest estudi va avaluar el nombre de nous esdeveniments cardiovasculars apareguts en pacients que rebien tractament amb aspirina considerant la presència o l'absència de canvis a les proves d'agregabilitat plaquetària⁴. Dels 2.930 pacients estudiats, 810 (el 28%) varen ser considerats resistents a l'aspirina en no aparèixer-hi canvis en l'agregabilitat. Aquests pacients varen presentar **un 23% més de nous esdeveniments cardiovasculars**, amb un increment de l'oportunitat relativa (*odds ratio*) de 4,06 per a la síndrome coronària aguda, de 4,35 per a errors de derivació (*bypass*), de 3,78 per a esdeveniments vasculars cerebrals i de fins a 6 vegades per a la mortalitat, en comparació amb el grup de pacients en els quals sí es varen constatar canvis en l'agregabilitat plaquetària.

Un dels aspectes que caldria tenir en compte en "traduir" la resistència a l'aspirina des del laboratori a la clínica és el dels altres efectes cardioprotectors del fàrmac, independents de l'efecte sobre el metabolisme de l'àcid araquidònic. Aquests efectes estan relacionats possiblement amb la seva acció antagonista de la vitamina K, amb la disminució de la producció de plaquetes induïdes per trombina, amb l'acceleració d'un o més factors trombolítics i amb el bloqueig de l'activació plaquetària induïda per neutròfils. S'ha suggerit que podrien ser dosidpendents

i fins i tot que el seu efecte antioxidant sobre el colesterol de baixa densitat (LDL-C) podria afectar el desenvolupament de la malaltia ateroescleròtica, en actuar com un protector de la funció endotelial.⁵

L'existència d'aquests mecanismes d'actuació alternatius de l'aspirina impedeix que es pugui afirmar categòricament que la resposta clínica al medicament es pugui predir inequívocament amb una prova d'agregabilitat plaquetària *in vitro*.

ÉS RESISTÈNCIA A L'ASPIRINA TOT ALLÒ QUE HO SEMBLA?

Hi ha molts factors que podrien explicar per què l'aspirina no evita la recurrència dels esdeveniments aterotrombòtics.

L'**incompliment** del tractament amb aspirina s'ha estimat en el 60 % dels pacients amb malaltia cardiovascular⁶. En els estudis que han avaluat de manera específica el paper de l'incompliment en el diagnòstic de resistència a l'aspirina (mitjançant proves d'agregabilitat plaquetària) se n'ha fet palesa la rellevància.^{7,8} Així doncs, en l'estudi fet per Schwartz et al., a 17 pacients dels 190 avaluats (el 9 %) se'ls va diagnosticar inicialment com a resistents a l'aspirina; després de la reavaluació, deu varen admetre haver incomplert el tractament i després de la tercera avaluació -en la qual es va administrar l'aspirina de manera supervisada- cap no va mostrar alteracions en les proves d'agregabilitat.

Un altre dels factors que cal prendre en consideració serien les **comorbilitats**, ja que la hipercolesterolèmia, la diabetis, l'hàbit tabàquic o l'angor inestable són factors que poden tenir un efecte protrombòtic, en activar la resposta plaquetària i pel seu efecte en la síntesi de TXA₂, independent de la COX, a més de constituir un factor de risc cardiovascular per si mateixos.⁹

No haver considerat aquests factors podria ser una de les limitacions de la metanàlisi esmentada: cap dels assaigs inclosos aportava informació sobre la comorbilitat dels pacients que varen presentar recurrència d'un esdeveniment cardiovascular, i a més va incloure tres assaigs (n=586, el 20% dels pacients inclosos) en els quals no es disposava d'informació sobre el compliment terapèutic.

Tenint en compte tots aquests factors, no és sorprenent que l'aspirina sigui *només* capaç de prevenir el 25% dels esdeveniments cardiovasculars.¹ Aquestes dades no són més que un reflex de la naturalesa multifactorial dels fenòmens aterotrombòtics. Evidentment, en alguns pacients -encara que no sabem quins ni quants- la resistència a l'aspirina és un factor important que cal tenir en compte, però no hem d'oblidar que també és probable que el perfil del malalt que presenta amb major freqüència una recurrència d'un esdeveniment cardiovascular és el que "es resisteix" també a seguir de manera adequada la dieta, a deixar el tabac i a complir la teràpia.

EL PACIENT ÉS RESISTENT A L'ASPIRINA: I ARA QUÈ?

El fet de disposar d'informació sobre la deficient agregació plaquetària *in vitro* dels pacients fa que en el moment d'instaurar un tractament antiagregant amb aspirina se'ns plantegi la tercera pregunta de gran transcendència clínica: hem de canviar el tractament antiagregant o no l'hem de canviar?

A hores d'ara no es disposa d'un tractament específic per a la resistència a l'aspirina. Les causes que impedeixen donar una resposta pràctica a aquesta qüestió rauen en la dificultat d'establir un diagnòstic correcte i en la manca d'assaigs clínics que abordin aquest tema.

En línies generals, diversos assaigs clínics han assenyalat que un augment en la dosi d'aspirina no aporta cap benefici clínic en la prevenció del risc cardiovascular, encara que sí pot provocar un major nombre de complicacions hemorràgiques.¹ De manera anàloga, en pacients amb malaltia cardiovascular estable, el balanç negatiu de risc/benefici que es va observar a l'estudi CHARISMA no dona suport a la doble antiagregació amb aspirina i clopidogrel en aquests pacients.¹⁰

Malgrat aquests resultats, en alguns pacients amb resistència a l'aspirina l'augment de la dosi sembla "millorar" la sensibilitat a aquesta.³ També la doble antiagregació ha demostrat superioritat a l'aspirina en monoteràpia en algunes indicacions.¹¹ Tanmateix, cap d'aquestes dues opcions ha estat avaluada de manera específica en aquest subgrup de pacients.

Un dels assaigs que intentarà investigar l'abordatge terapèutic de pacients amb resistència a l'aspirina és el TREND-AR (Tailoring treatment with tirofiban in patients showing resistance to aspirin and/or resistance to clopidogrel).¹² Aquest assaig té previst incloure pacients que seran sotmesos a intervenció coronària percutània amb resistència a l'aspirina i en els quals es compararà la combinació de clopidogrel, aspirina, heparina i tirofiban davant clopidogrel, aspirina i heparina. Aquest assaig pretén aclarir si la resistència a l'aspirina és un factor de risc no modificable, com el sexe o l'edat, o si les pautes de tractament més agressives aporten un benefici a aquest tipus de pacients.

Assaigs clínics com aquest probablement ajudin a respondre alguna de les preguntes que aquest assumpte suscita en el clínic, encara que també podria haver algun altre interès després de la resistència a l'aspirina relacionat amb l'intent de fer lloc als nous antiagregants en el tractament de la malaltia cardiovascular.

MOLTES PREGUNTES I POCQUES RESPOTES

Fins a hores d'ara s'han fet estudis que conclouen que la supressió incompleta de la síntesi del tromboxà -resistència a l'aspirina- és un marcador potencial de risc cardiovascular.² Tanmateix, malgrat el fet que es comencen a conèixer les implicacions clíniques associades a aquest fenomen, encara queden importants qüestions per resoldre, com ara determinar quin és el mètode diagnòstic ideal per identificar els pacients amb resistència a l'aspirina, establir a quins pacients i en quin moment s'hauria de fer una prova d'agregabilitat i, en especial, com tractar aquests pacients per tal de disminuir el risc de recurrència.

Però, en definitiva, el que interessa al clínic és saber quants dels seus pacients amb un tractament amb aspirina en dosis òptimes -i complidors!- pateixen una recidiva per ser resistents a l'aspirina i si hi ha algun tractament que els aporti algun benefici davant aquesta circumstància. Desgraciadament, a hores d'ara no podem contestar cap d'aquestes preguntes. Necessitam més estudis clínics per desxifrar millor aquest dilema. Així doncs, **les recomanacions que podem fer de moment és que els nostres pacients continuïn prenent la seva aspirina diària, assegurar que es compleix el tractament i incidir en els factors de risc cardiovascular modificables.**

Aina Soler Mieras. Servei de Salut de les Illes Balears

BIBLIOGRAFIA

1. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Palisais D et al. A comparison of six major platelet function test to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007;28:1702-1708.
3. Hovens M, Snoep J, Eikenboom J, van der Bom J, Mertens B et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: A systematic review. *Am Heart J* 2007;153:175-81.
4. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:195-198.
5. Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, et al. Plateletactive drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 119: 395-635.
6. Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, Rich MW, Skala JA et al. Adherence to prophylactic medication regimen in patients with symptomatic vs. asymptomatic ischemic heart disease. *Behav Med* 1998;24:35-9.
7. Schwatz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, Reeves MJ, Barber K et al. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;95:973-75.
8. Cotter G, Shmeh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J* 2004; 147:293-300.
9. Aspirin resistance: what, why and when?. *Thrombosis Research* 2007;119:551-554.
10. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, et al. on behalf of the CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
11. Soler A. Calvo C. Tratamiento antiagregante en prevención secundaria ¿cuándo utilizar clopidogrel? Indicaciones y condiciones de uso. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/elcomprimido_n11_impreso.pdf
12. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00398463?term=TIROFIBAN&rank=4>. Accedido en Mayo 2008.

INSULINES: QUAN LES HUMANES I QUAN ELS ANÀLEGS?

Les insulines convencionals o humanes s'han utilitzat àmpliament en el tractament de la *diabetis mellitus* (DM). N'hi ha de diversos tipus: insulines d'**acció ràpida** (insulina regular), d'**acció intermèdia** (NPH o isofànica), d'**acció prolongada** (obtingudes mitjançant la cristal·lització amb protamina tipus NPL) i **bifàsiques** (mescles d'insulina regular i NPH en diferents concentracions). El seu objectiu és induir un efecte metabòlic similar al produït per la secreció d'insulina endògena, que en condicions normals consisteix en una secreció basal i en pics curts de secreció durant les menjades. Tanmateix, aquestes insulines humanes presenten certes limitacions en alguns pacients per mantenir el control adequat de les glucèmies.^{1,2,3}

En els darrers anys s'han desenvolupat els anomenats *anàlegs de la insulina*, que són molècules similars a la insulina humana, modificades mitjançant la bioenginyeria genètica canviant-ne la seqüència d'aminoàcids. Aquestes insulines presenten característiques farmacocinètiques que, potencialment, permeten millorar el perfil d'utilització de les insulines convencionals.

L'objectiu d'aquest article és revisar les característiques farmacocinètiques i les evidències disponibles sobre l'eficàcia i la seguretat dels anàlegs de les insulines respecte de les insulines convencionals en el tractament de pacients diabètics, amb la finalitat de poder establir el seu lloc en la terapèutica.

CARACTERÍSTIQUES FARMACOCINÈTIQUES DIFERENCIALS

És important conèixer la farmacocinètica de les diferents insulines, ja que l'ús d'aquestes en la pràctica clínica pot variar segons aquestes característiques. El perfil farmacocinètic de les diverses insulines es resumeix en la figura 1⁴ i els paràmetres que defineixen la seva cinètica apareixen a la taula de presentacions comercials.

Insulines i anàlegs d'acció ràpida

La insulina d'acció ràpida s'utilitza per corregir la hiperglucèmia postprandial.¹ La insulina regular per via subcutània té un inici d'acció lent i la concentració màxima s'assoleix al cap de 2 o 3 hores d'haver estat administrada; això obliga a administrar-la uns 30 o 45 minuts abans de les menjades perquè el seu nivell màxim coincideixi amb el pic de glucèmia postprandial. A més, s'ha suggerit que la seva semivida d'eliminació és massa llarga i per aquest motiu augmentaria el risc d'hipoglucèmia interprandial.³

Actualment es comercialitzen tres anàlegs d'acció ràpida: les insulines lispro, aspart i glulisina. Aquests tres anàlegs tenen un perfil farmacocinètic semblant entre si però que difereix del perfil de la insulina ràpida humana. Tenen un inici d'acció més ràpid i una menor durada de l'acció, per la qual cosa simulen millor la resposta endògena de la insulina prandial. Aquestes característiques faciliten que s'administrin immediatament abans o fins i tot després d'una ingesta, de tal manera que s'evita l'espera obligada de 15 a 30 minuts que es recomana després d'administrar insulina regular.^{1,5,6}

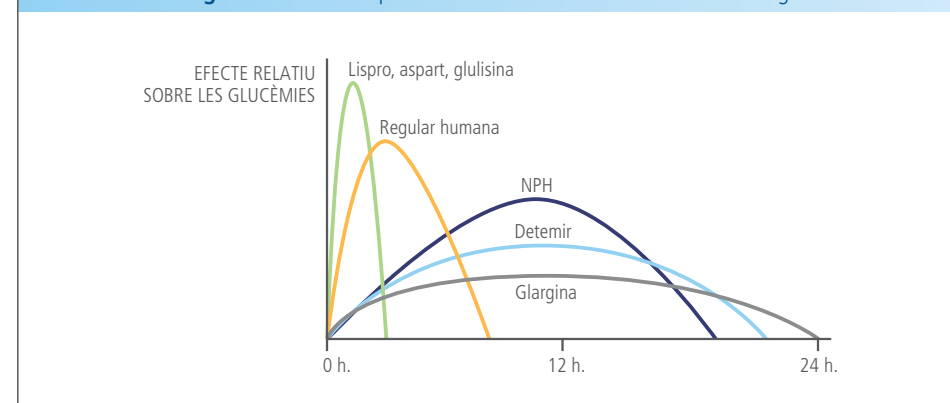
Insulines i anàlegs d'acció prolongada o insulines basals

Les insulines d'acció intermèdia i prolongada s'empren principalment per proporcionar un subministrament constant de quantitats petites d'insulina, independentment de la ingesta d'aliments durant un període major de temps. La insulina NPH -la insulina basal utilitzada més àmpliament en l'actualitat- assoleix un punt màxim entre 4 i 12 hores amb una durada d'acció inferior a les 24 hores i pics sèrics molt variables.^{2,3,6}

Actualment hi ha disponibles dos anàlegs d'acció prolongada: la insulina glargina i la insulina detemir. Aquests anàlegs tenen una durada d'acció més prolongada (de 20 a 30 hores la glargina i de 20 a 22 hores la detemir) i no presenten pics d'acció,³ en comparació amb la insulina NPH. Sembla que aquestes diferències farmacocinètiques es tradueixen en la millora en la pauta d'administració -cada 24 hores^{2,6} amb la glargina o bé 1 o 2 vegades al dia amb la detemir,⁶ depenent de les necessitats del pacient-, en l'assoliment d'uns

nivells plasmàtics més homogenis i, teòricament, en la disminució del risc de patir hipoglucèmies (sobretot hipoglucèmies nocturnes).

Figura 1. Corbes temps/activitat de la insulina humana i dels anàlegs



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

Insulines bifàsiques (mescles)

Les insulines bifàsiques són combinacions d'insulina d'acció ràpida amb la seva corresponent associació protamínica d'acció lenta, amb la finalitat d'intentar cobrir els requeriments prandials i interprandials dels pacients diabètics. Hi ha una àmplia experiència amb formulacions premesclades d'insulina humana, i la pauta més utilitzada són dues dosis diàries. També estan disponibles insulines bifàsiques que contenen els anàlegs ràpids aspart i lispro (taula de presentacions comercials).

L'avantatge principal d'aquestes formulacions és que es redueix el nombre d'injeccions diàries. Però, de vegades, l'administració té l'inconvenient de la seva flexibilitat limitada en la dosi, cosa que impedeix assolir el control adequat de les glucèmies.⁷

INTERCANVI ENTRE LES DIFERENTS INSULINES

Els anàlegs de la insulina i les insulines humanes no es consideren directament intercanviables per a la major part dels pacients, malgrat el fet que es poden considerar terapèuticament equivalents des del punt de vista de l'eficàcia i la seguretat. La dosi dels anàlegs no és equipotent amb la dosi d'insulina humana, i la modificació del tipus (humana o anàlegs) o de la marca comercial pot donar lloc a la necessitat de fer un ajust individualitzat de la pauta posològica, amb un control glucèmic estricte durant el canvi i les primeres setmanes.⁶

La fitxa tècnica de la insulina glargina és l'única que inclou un apartat referit al canvi amb altres insulines. Diu textualment: "Els pacients que modificaran la seva pauta d'insulina basal (NPH) dues vegades al dia a una única dosi diària amb glargina han de reduir la dosi d'insulina basal entre un 20 % i un 30 % durant les primeres setmanes de tractament per tal de minimitzar el risc d'hipoglucèmia nocturna i matutina. Pot ser necessari un ajustament de la dosi d'insulina regular o del tractament antidiabètic oral concomitant".⁶

QUÈ APORTEN ELS NOUS ANÀLEGS DAVANT LA INSULINA CONVENCIONAL?

La limitació principal a l'hora de valorar l'eficàcia dels anàlegs de la insulina és la manca d'estudis a llarg

termini que avaluin la reducció de les complicacions en pacients amb DM. La majoria dels estudis fets són a curt termini i les variables que mesuren són intermèdies: variació de l'hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Quant a la seguretat a llarg termini, tampoc no hi ha estudis, i el principal efecte advers valorat és la incidència de les hipoglucèmies, però sempre amb cautela en la interpretació dels resultats, ja que no hi ha homogeneïtat en la definició del terme.

L'aparició dels anàlegs de la insulina ha millorat les característiques farmacocinètiques de la insulina convencional i ha aconseguit un perfil d'acció més semblant al de la insulina endògena. Encara que els anàlegs produeixen un control més estable de la glucèmia, en molts casos això no es tradueix en un resultat clínicament rellevant, com veurem tot seguit.

a) Anàlegs de la insulina d'acció ràpida vs. insulina humana regular

En els assaigs clínics fets en pacients amb DM tipus 1, en què s'han comparat la insulina lispro i la insulina aspart amb la insulina regular, els anàlegs de la insulina d'acció ràpida varen obtenir una reducció dels nivells de la HbA1c que va assolir la significació estadística, encara que d'escassa rellevància clínica (reducció del 0,09 i 0,14, respectivament, en relació amb la reducció d'1,0 dels nivells de la HbA1c, considerat com el valor mínim clínicament rellevant). Tanmateix, aquestes diferències no s'han observat en els estudis fets en pacients amb DM tipus 2.⁸

Quant a la valoració de l'aspecte principal de seguretat d'aquests fàrmacs, en pacients amb DM tipus 1 la incidència d'hipoglucèmies totals i greus va ser similar amb els anàlegs respecte de la humana. Si es valoren les hipoglucèmies nocturnes, el tractament amb la insulina lispro podria evitar al voltant d'un episodi per pacient cada dos mesos (diferència de mitjanes ponderades d'episodis per pacient i mes = -0,55; IC95 % -0,92 a -0,19). Tanmateix, amb la insulina aspart i amb la insulina glulisina no es varen trobar diferències en els assaigs.^{1,8}

D'altra banda, en la DM tipus 2 no hi ha diferències en cap dels tres tipus de glucèmia.^{1,8}

b) Anàlegs de la insulina d'acció prolongada vs. insulina isofànica o NPH

En la DM tipus 1, els anàlegs no han demostrat avantatges de significació clínica respecte a la NPH en la reducció de la HbA1c. La insulina glargina ha demostrat una disminució estadísticament significativa -però sense rellevància clínica- en set estudis d'entre onze, sense possibilitat d'una anàlisi conjunta a causa de la seva heterogeneïtat. En el cas de la insulina detemir, no s'ha assolit significació estadística ni clínica. En els pacients amb DM tipus 2, la reducció obtinguda va ser similar entre els anàlegs i la insulina humana.⁹

En la DM tipus 1, la insulina glargina no presenta diferències davant la NPH en la incidència d'hipoglucèmia total ni nocturna. Només s'ha observat una reducció de les hipoglucèmies greus quan s'analitzen separatament els estudis en els quals s'utilitza com a teràpia combinada la insulina ràpida humana (RR=0,73; IC95 % 0,55-0,95), encara que no quan s'analitzen conjuntament tots els estudis, ja sigui humana o lispro la insulina ràpida utilitzada. La insulina detemir s'ha associat a una reducció del risc d'hipoglucèmia nocturna (RR=0,89; IC95 % 0,82-0,97, així com d'hipoglucèmia greu (RR=0,75; IC95 % 0,59-0,95). Tanmateix, els resultats obtinguts d'una metanàlisi de vuit estudis amb una durada mitjana de 35 setmanes apunten que seria necessari tractar 50 pacients per evitar un cas d'hipoglucèmia greu.⁹ Els resultats d'un assaig clínic de dos anys de durada publicat recentment sobre la DM tipus 1 segueixen la mateixa tendència.¹⁰

En la DM tipus 2, la insulina glargina s'ha associat a una reducció del risc d'hipoglucèmies totals (RR=0,89; IC95 % 0,83-0,96) i nocturnes (RR=0,57; IC95 % 0,44-0,74), però no les greus. Quant a la insulina detemir, només s'ha donat un assaig en el qual no es varen observar diferències en el total d'hipoglucèmies, però sí en les nocturnes (RR=0,66; IC95 % 0,45-0,96).⁹

Un altre aspecte destacable és que, en general, els pacients tractats amb la insulina detemir tendeixen a mantenir el seu pes o a augmentar-ne menys que els tractats amb la insulina NPH.⁶

ANÀLEGS D'ACCIÓ RÀPIDA (LISPRO, ASPART I GLULISINA) vs. INSULINA REGULAR HUMANA		
AVANTATGES POTENCIALS	INCONVENIENTS	EVIDÈNCIES DISPONIBLES
<ul style="list-style-type: none"> • Perfil d'acció més semblant al de la insulina endògena en relació amb la ingesta. • Efecte hipoglucemiant més precoç (coincideix amb el major pic glucèmic provocat per la ingesta). • Presumpta menor incidència d'hipoglucèmies interprandials. • Possible millora de la qualitat de vida (administració just abans, durant o immediatament després de la ingesta). 	<ul style="list-style-type: none"> • Eficàcia i seguretat a llarg termini sense establir. • No hi ha dades suficients sobre el seu efecte en subgrups especials de pacients. La insulina lispro és l'única amb indicació en infants (> 2 anys). 	<p>Eficàcia: anàlegs vs. convencionals:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Control de la HbA1c: les diferències no tenen rellevància clínica. • Reducció de complicacions de la DM a llarg termini: sense dades. <p>Seguretat: anàlegs vs. convencionals:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucèmies: no hi ha diferències o aquestes no tenen rellevància clínica.

ANÀLEGS D'ACCIÓ LENTA vs. INSULINA NPH		
AVANTATGES POTENCIALS	INCONVENIENTS	EVIDÈNCIES DISPONIBLES
<ul style="list-style-type: none"> • Administració única diària (no sempre en la insulina detemir). • Perfil farmacocinètic més estable. • En alguns casos, menor nombre de glucèmies nocturnes o greus en la DM tipus 1 i tipus 2. • Menor augment de pes (insulina detemir). 	<ul style="list-style-type: none"> • Seguretat i benefici a llarg termini sense establir. • No hi ha dades suficients sobre el seu efecte en subgrups especials de pacients (ancians, embarassades, lactants i menors de 6 anys). • No es poden barrejar a la mateixa xeringa amb altres insulines. • Major cost. 	<p>Eficàcia: anàlegs vs. convencionals:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Control de la HbA1c: no hi ha diferències o aquestes no tenen rellevància clínica. • Reducció de les complicacions de la DM a llarg termini: sense dades. <p>Seguretat: anàlegs vs. convencionals:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucèmies: possible reducció en alguns estudis, en general de poca rellevància clínica.

Taula 1. Avantatges i inconvenients dels anàlegs de la insulina

HI HA DIFERÈNCIES ENTRE ELS ANÀLEGS?

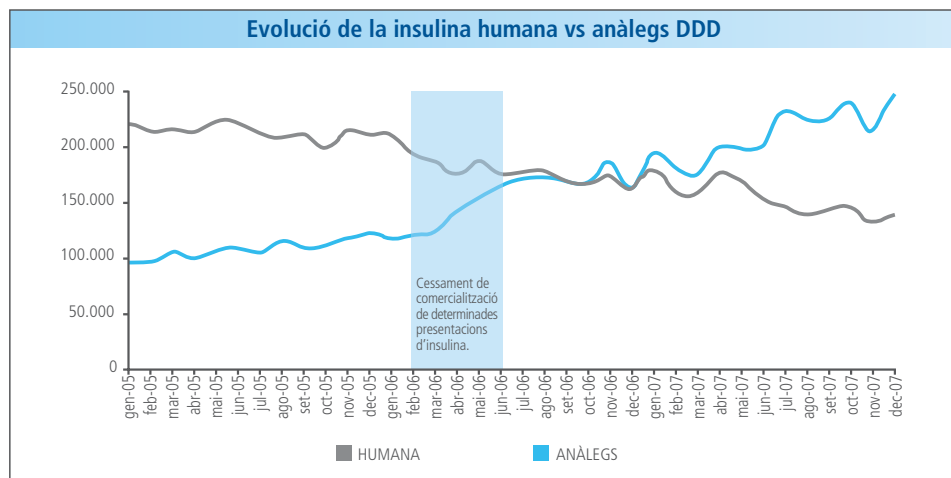
En un estudi de 52 setmanes en què es comparen les insulines detemir i glargina, en 582 pacients de DM tipus 2 sense tractament previ amb insulina la disminució de la HbA1c va ser similar, així com el risc d'hipoglucèmia, mentre que l'augment de pes va ser inferior per a la insulina detemir (3,0 kg vs. 3,9 kg). La dosi mitjana diària d'insulina glargina utilitzada va ser de 0,44 UI/KG, davant una dosi mitjana molt major d'insulina detemir, 0,78 UI/KG. En el braç de tractament amb la insulina detemir es varen administrar dues dosis diàries al 55 % dels pacients, mentre que en el d'insulina glargina es va emprar sempre una sola dosi diària.¹¹

En un altre estudi recent, que va incloure 320 pacients amb DM tipus 1, es varen obtenir resultats similars, llevat que no es varen observar diferències significatives en l'augment de pes al cap de 26 setmanes i que el percentatge de pacients que varen sofrir almenys un episodi d'hipoglucèmia nocturna (48,7 % vs. 52,6 %, p=0,046) o greu (1,9 % vs. 7,8 %, p=0,047) va ser inferior per a la insulina detemir, encara que no es varen trobar diferències en el risc d'hipoglucèmies totals ni en les confirmades al laboratori. Es varen utilitzar dues dosis diàries d'insulina detemir davant una d'insulina glargina.¹²

Quant als anàlegs de la insulina d'acció curta, no disposam d'estudis que demostrin diferències clíniques significatives entre aquests, ni en termes d'eficàcia ni de seguretat.^{13,14,15}

COM HAN REPERCUTIT ECONÒMICAMENT ELS NOUS ANÀLEGS?

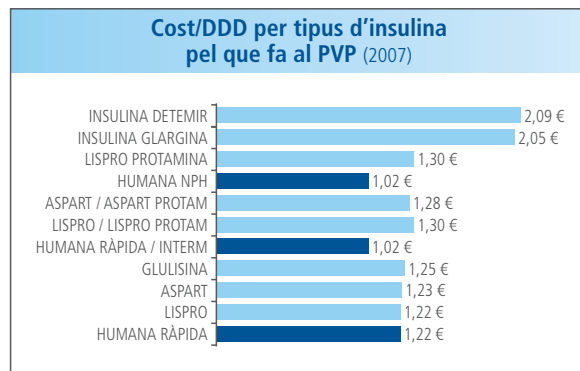
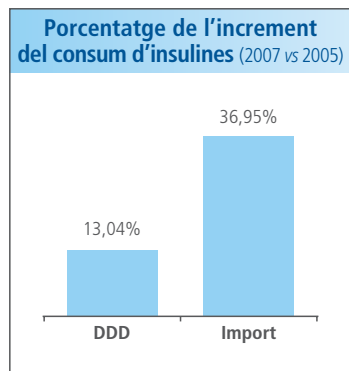
La tendència cap a l'intercanvi de la insulina humana pels anàlegs és evident. El desembre de 2007 els anàlegs suposaven ja el 64 % del nombre total de dosis diàries definides (1 DDD = 40 UI) d'insulines consumides mitjançant recepta oficial del Sistema Nacional de Salut a les Illes Balears.



1 DDD = 40 UI
Dades de GAIA (Gestor de la Prestació Farmacèutica del Servei de Salut de les Illes Balears) el juny de 2008

La retirada de determinades especialitats farmacèutiques d'insulina humana entre el febrer i el juny de 2006 va contribuir a potenciar l'intercanvi pels anàlegs, que ho són en gairebé tot llevat del preu, amb avantatges només en grups concrets de pacients.¹⁶ Cal demanar-se si el tractament que a hores d'ara segueixen els nostres pacients es basa només en decisions clíniques o està influït en gran manera per decisions comercials.

La repercussió en la factura farmacèutica també és clara: mentre que la quantitat d'insulina consumida en els dos darrers anys ha augmentat un 13 %, el cost (quant al PVP) ha augmentat gairebé tres vegades (37 %), cosa que en 2007 suposa a les Illes Balears 1.638.743,41 € més que en 2005.



CONCLUSIONS I LLOC EN LA TERAPÈUTICA

Els anàlegs de la insulina han mostrat una eficàcia similar a les insulines humanes en el control de la glucèmia. Tanmateix, a diferència d'aquestes, se'n desconeix la capacitat per reduir a llarg termini les complicacions micro i macrovasculars de la diabetis, objectiu principal del tractament.

Presenten discrets avantatges quant a l'administració, ja que el seu millor perfil farmacocinètic permet una administració més còmoda, amb anàlegs d'acció ràpida en relació amb les menjades i la possibilitat d'una administració única diària en el cas dels d'acció prolongada.

D'altra banda, sembla menor la incidència de les hipoglucèmies produïdes pels anàlegs, encara que en molts d'estudis no s'han presentat diferències o aquestes tenen poca rellevància clínica, sobretot en referir-se a les hipoglucèmies greus, que són les de que tenen més rellevància clínica. Per tant, el nombre de pacients que es beneficiaria d'aquest possible avantatge és limitat.

Tot això unit a un major cost i al desconeixement de la seguretat i efectivitat a llarg termini no aconsella l'ús indiscriminat dels anàlegs de la insulina en lloc de la insulina humana. Per tant, amb les dades disponibles fins a hores d'ara, els pacients amb un bon control de la glucèmia haurien de mantenir el mateix tractament amb la insulina convencional i només podria estar justificat l'ús dels anàlegs en els casos en què s'observi un mal control o que presentin episodis d'hipoglucèmia freqüents o greus.

Fernando Becerril. Servei de Farmàcia. Hospital Can Misses.
Margarita Prats. Servei de Farmàcia. Hospital de Formentera.
Carmen Pata. Servei de Farmàcia d'AP. Area de Salut d'Eivissa -Formentera.
Rafael Torres. Servei de Farmàcia d'AP. Area de Salut d'Eivissa -Formentera.

BIBLIOGRAFIA

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 Reproducció d'una revisió Cochrane, traduïda i publicada a La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, número 1.
2. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzler 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, Bernbum 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.agedem.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> (consultat el 10/07/2008).
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> (consultat el 10/07/2008).
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> (consultat el 10/07/2008).
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, Tarnaud 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 W, 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.

INFORME D'AVALUACIÓ: Tamsulosina d'alliberació controlada (OCAS)

Omnix® OCAS, Urolosin® OCAS (0,4 mg, envàs de 30 comprimits de alliberació controlada)

La tamsulosina és un principi actiu indicat per **controlar els símptomes de la hipertròfia prostàtica benigna**.

L'**OCAS** (oral controlled absorption system) és una **nova formulació** amb una matriu hidròfila que permet un alliberament controlat del medicament al llarg del tracte digestiu. Aquesta formulació del medicament pretén augmentar l'eficàcia gràcies a un millor control dels símptomes, reduir la incidència dels efectes adversos cardiovasculars i permetre l'administració amb independència de la ingesta d'aliments, a diferència de la formulació d'alliberament modificada existent en el mercat.

No hi ha cap assaig clínic comparatiu entre ambdues formulacions en les dosis aprovades per a l'ús en terapèutica (0,4 mg/24 h) que confirmi els suposats avantatges d'aquesta nova presentació quant a eficàcia i seguretat

Qualificació: no representa un avanç terapèutic

Indicacions aprovades

Símptomes del tracte urinari inferior associats a la hiperplàsia prostàtica benigna moderada (Barem Internacional de Síntomes Prostàtics ≥ 8).

Mecanisme d'acció

La tamsulosina bloqueja de manera selectiva els receptors prostàtics alfa 1A i alfa 1D amb menor afinitat pels receptors vasculars que la resta d'alfablocants. Com a conseqüència, produeix una relaxació de la musculatura llisa uretral i prostàtica, disminueix la resistència uretral i millora la micció i els símptomes irritatius, sense afectar la mida prostàtica.

Posologia

Un comprimit de 0,4 mg, diari i per via oral. Es pot administrar amb aliments o sense. No s'ha de fraccionar ni mastegar.

Farmacocinètica

L'OCAS conté un gel no iònic de tipus matriu que afavoreix la hidratació del comprimit i permet l'alliberament al llarg de tot el tracte gastrointestinal, independentment que hi hagi aigua i del pH intestinal.

No s'han demostrat diferències en la biodisponibilitat oral quan s'administra juntament amb dietes pobres en greixos o en dejuni, ni s'ha estudiat l'efecte de la dieta normal en l'absorció.¹ Presenta un 99 % d'unió a proteïnes plasmàtiques, amb un volum de distribució de 0,2 L/kg. S'elimina principalment per metabolisme hepàtic.

EFICÀCIA CLÍNICA

Només s'ha publicat un estudi amb comparador actiu, corresponent a un assaig clínic multicèntric, doble cec, en fase IIIa, en el qual es varen incloure 2.152 pacients aleatoritzats per rebre: a) tamsulosina OCAS 0,4 mg/24 h, b) tamsulosina OCAS 0,8 mg/24 h (dosi no autoritzada), c) tamsulosina d'alliberament modificat (MR) i d) placebo.²

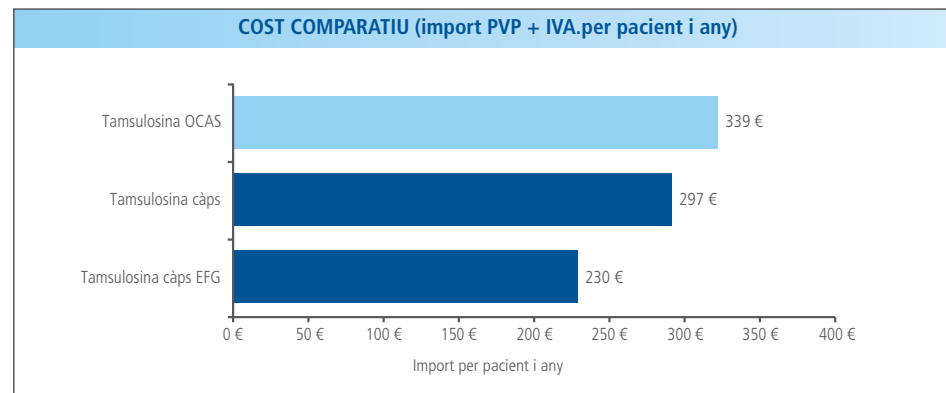
L'objectiu principal és detectar 1) si la tamsulosina OCAS 0,8 mg és superior a la tamsulosina MR 0,4 mg i 2) si la tamsulosina OCAS 0,4 mg i la tamsulosina MR 0,4 mg són superiors al placebo.

Per avaluar aquestes diferències es va mesurar el canvi mitjà de la puntuació total de l'I-PSS (Barem Internacional de Síntomes Prostàtics) després de dotze setmanes de tractament. No es varen detectar diferències estadísticament significatives entre la tamsulosina OCAS 0,8 mg (42,4 %) i la tamsulosina MR 0,4 mg (43,2 %, $p = 0,99$). Les diferències entre la tamsulosina OCAS 0,4 mg (41,7 %) i la tamsulosina MR 0,4 mg (43,2 %) davant el placebo sí varen assolir significació estadística (32,0 %, $p < 0,0001$, per a ambdues comparacions).

SEGURETAT (interaccions, efectes adversos, contraindicacions i precaucions)

En l'assaig clínic esmentat no es varen observar diferències significatives estadísticament en la incidència de mareig entre cap dels grups actius ni entre els grups actius i el grup del placebo. El percentatge de pacients que varen patir trastorns en l'ejaculació va ser major en tots els grups actius, i en els grups de la tamsulosina d'alliberament modificat 0,4 mg i la tamsulosina OCAS 0,8 mg es varen assolir diferències significatives estadísticament respecte al del placebo. No es varen observar canvis de rellevància clínica en els paràmetres de l'ECG, en les anàlisis clíniques ni en l'exploració física en cap dels grups de tractament.²

Els efectes adversos més freqüents són mareigs, cefalea, palpitations i hipotensió postural. Està contraindicada en casos d'hipersensibilitat a la tamsulosina o a algun dels excipients i en casos d'història prèvia d'hipotensió ortostàtica o d'insuficiència hepàtica greu. Es recomana tenir precaució en els casos de pacients amb insuficiència renal greu o de pacients que s'hagin de sotmetre a cirurgia de cataractes.^{3,4}



Font: GAIA-IB. Gestor de la Prestació Farmacèutica. Catàleg Corporatiu del Servei de Salut. Any 2008 (gener-febrer)

LLOC EN TERAPÈUTICA

Els estudis disponibles no comparen les dosis emprades habitualment en terapèutica (0,4 mg/dia), per la qual cosa no hi ha evidències que la nova presentació aporti avantatges sobre els comprimits d'alliberament modificat quant a eficàcia i seguretat. Les dosis de tamsulosina OCAS 0,8 mg/dia, superiors a les autoritzades en la fitxa tècnica, no han demostrat ser superiors a la tamsulosina d'alliberament modificat en dosis de 0,4 mg/dia. No millora la pauta d'administració -que es manté en un comprimit per dia- i el possible avantatge d'administrar el tractament amb independència de les menjades només s'ha confirmat amb dietes pobres en greixos, ja que no s'ha estudiat l'efecte de la dieta normal en l'absorció. A més, presenta un major impacte econòmic (un 12 % més que la tamsulosina d'alliberament modificat i un 32 % respecte de l'EFG).

Amb els estudis disponibles, en els quals les dosis de 0,8 mg de tamsulosina OCAS no són superiors a les dosis de tamsulosina utilitzades en la pràctica clínica habitual, podem concloure que la tamsulosina OCAS **no representa cap avanç terapèutic**.

Autora: Ana Padilla López (FAP. Àrea Sanitària de Mallorca, sector Migjorn).

Revisors: Nora Izko Gartzia (FAP. Àrea Sanitària de Mallorca, sector Migjorn),
Francisco Fernández Cortés (Servei de Farmàcia. Hospital Comarcal d'Inca).

Comissió d'Avaluació de Medicaments

BIBLIOGRAFIA

1. Michel M, Korstanje C, Krauwinkel W, Kuipers M. The pharmacokinetic profile of Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS). *European Urology Supplements*. 2005;4:15-24.
2. Chapple C, Al-Shukri S, Gattegno B et al. Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3 A study. *European Urology Supplements*. 2005;4:33-44.
3. Tamsulosina (Omnix OCAS). Fitxa tècnica de juliol de 2006.
4. Tamsulosina (Urolosin OCAS). Fitxa tècnica de juliol de 2006.

El Comprimido és una publicació dirigida als professionals sanitaris del ib-salut amb la finalitat d'oferir informació objectiva sobre medicaments i farmacoteràpia.

Edita: Servei de Salut de les Illes Balears. C/Reina Escalaramunda 9, 07003 Palma de Mallorca. Telf: 971 17 56 16.

Els diferents números del butlletí poden consultar-se a: <http://www.elcomprimido.com>