Servicio Cántabro de Salud
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Servicio de Farmacología Clínica
Avda. de Valdecilla s/n, 39008 Santander
Tfno: 942 – 20 33 70

BOLETÍN DE TERAPÉUTICA

Vol. 2 – Nº 2. **AGOSTO 2005**

SUMARIO

1. **Breves: Análogos de insulina de acción lenta vs. insulina NPH**
2. **Actualizaciones en terapéutica: Elección de antidiabético oral en el tratamiento de la diabetes tipo II**

BREVES:
ANALOGOS DE INSULINA DE ACCION LENTA FRENTE A INSULINA NPH

Las insulinas tradicionales no consiguen los niveles basales y post-prandiales necesarios para mantener la glucemia dentro de los parámetros de normalidad de forma continuada en el 100% de los pacientes. Para conseguir el perfil glucémico óptimo deben utilizarse insulinas de acción rápida (acción precoz y corta duración), e insulinas de acción más larga (sin picos de acción y poca fluctuación en su biodisponibilidad) que eviten hipoglucemias.

El estándar actual de estas insulinas de acción intermedia es la NPH. Gracias a las técnicas de recombinación genética, que facilitan el cambio en la secuencia de aminoácidos de la insulina humana, o a la unión de un ácido graso en la molécula de insulina, se dispone además de dos ***análogos de acción prolongada: la insulina glargina y la insulina detemir*** [1,2].

Los datos farmacocinéticos de estos dos análogos muestran un perfil más plano y una absorción menos variable que la insulina NPH y, por tanto, niveles de glucosa más predecibles. Sin embargo, su repercusión en unos mejores resultados clínicos no es del todo clara [3].

Insulina detemir vs. insulina NPH

Al menos 7 ensayos con asignación aleatoria pero abiertos, han comparado la insulina detemir con la NPH. Cinco en diabetes tipo I [4-8] y dos en diabetes tipo II [9,10]. La mayoría tuvieron una duración de 26 semanas y como objetivo principal valoraron el cambio en la Hb glicosilada (HbA1c), cuya elevación se ha asociado con la prevalencia y gravedad de las lesiones angiopáticas.

- En la diabetes tipo I no se encontró mejoría significativa de la HbA1c con la insulina detemir.
- En la diabetes tipo II, la insulina detemir fue comparable a la NPH.

Como objetivos secundarios se estudiaron la reducción en la frecuencia de hipoglucemias globales o nocturnas y la falta de aumento de peso. Los siete estudios observaron reducciones en el peso de 0,3 a 0,9 kg con insulina detemir y aumentos de peso de 0,1 a 1,6 kg en los pacientes tratados con insulina NPH [4-10]. En cuanto al riesgo de hipoglucemia global o de hipoglucemia nocturna, en dos ensayos no se encontraron diferencias [5,9], en un tercero fue menor el número de episodios nocturnos con detemir que con NPH pero sin alcanzar significación estadística [10], en cuatro disminuyó significativamente el riesgo de hipoglucemia nocturna con detemir [4,6-8] y sólo en dos disminuyó el riesgo de hipoglucemia global respecto a la NPH [4,6].

Insulina glargina vs. insulina NPH

En estudios de 28 semanas en pacientes con diabetes tipo I, la disminución de la HbA1c fue similar para ambas insulinas. En la mayoría de los estudios el porcentaje de pacientes que presentaron al menos un episodio de hipoglucemia nocturna, así como el número de episodios graves fueron menores con la insulina glarnina que con la insulina NPH.

En pacientes con diabetes tipo II se observaron resultados similares, es decir, no hubo diferencias en el efecto sobre la HbA1c y hubo una significativamente menor incidencia de hipoglucemias nocturnas con la insulina glargina que fue estadísticamente significativa [11,12].

Insulina detemir vs. insulina glargina

Los datos comparativos son muy escasos. Hay un reciente ensayo que compara las insulinas NPH, glargina y detemir en pacientes con diabetes tipo I tras 4 dosis de insulina. La insulina detemir muestra un perfil de acción más predecible que las otras dos. Sin embargo,

el estudio no consideró objetivos clínicos, lo que impide "la comparación clínica" entre ambas [13].

La incidencia global y el patrón de efectos adversos de las tres insulinas parece similar, pero se dispone de pocos datos sobre seguridad a largo plazo. En octubre de 2004, Novo Nordisk inició un estudio observacional para evaluar la incidencia de efectos adversos importantes en una población de 25.000 pacientes [14].

Por otra parte el sistema de administración de la insulina detemir (Novopen) está más extendido y permite administrar dosis mayores que el de la insulina glargina (Optipen o Autopen).

Conclusiones

El *Drug and Therapeutics Bulletin* del Sistema Nacional de Salud Británico ha revisado recientemente los análogos de insulina. En esta revisión ***no se propone a los análogos de la insulina como primera línea de tratamiento en pacientes diabéticos*** debido a la falta de datos de seguridad y eficacia a largo plazo de estos agentes. También puntualiza que ***existe poca evidencia que justifique el cambio a estos análogos en aquellos pacientes en tratamiento con NPH con o sin insulina rápida que tengan un buen control glucémico***. Sin embargo, reconoce que estos análogos podrían ser útiles en pacientes con hipoglucemias frecuentes y graves o hipoglucemia nocturna [14].

Así pues, por el momento se necesitan más estudios que avalen las posibles ventajas en cuanto a eficacia y seguridad a largo plazo de estos análogos antes de establecer su lugar defininitivo en el tratamiento de la diabetes.

Bibliografía

1. Phillips P. Insulins in 2002. Aust Prescr 2002; 25: 39-1.
2. Aragón A, et al. Las nuevas insulinas: revisión. Inf Ter Sis Nac Salud 2003; 28: 41-9.
3. UK Medicines Information. National Health System. Insulin detemir. Issue Nº. 05/03. February 2005.
4. Vague P, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycaemia that NPH insulin in patients with Type I diabetes on a basal bolus regimen with premeal insulin aspart. Diabetes Care 2003; 26: 590-6.
5. Home P, et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 1081-7.
6. Hermansen K, et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. Diabetologica 2004;47:622-9.
7. Russell-Jones D, et al. Effect of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using basal-bolus regimen. Clin Ther 2004; 26: 724-36.
8. De Leeuw I, et al. Insulin detemir in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. Diabetes Obes Metab 2005; 7: 73-82.
9. Haak T, et al. Lower within subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2005; 7: 56-64.
10. Raslova K, et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2004; 66: 193-201.
11. Aragón A, Oliván B, Manzano P, Lucas T. Las nuevas insulinas : revisión. Inf Ter Sist Nac Salud 2003; 28: 41-9.
12. Gerich JE. Novel Insulins: expanding options in diabetes management. Am J Med 2002; 113: 308-16.
13. Heise T, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. Diabetes 2004; 53: 1614-20.
14. Anonimo. Drug and Therapeutics Bulletin. October 2004; 42: 77-80.

ACTUALIZACIONES EN TERAPÉUTICA:
ELECCION DE ANTIDIABÉTICO ORAL EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad con importante impacto sociosanitario como resultado de su elevada prevalencia en la población, sus complicaciones crónicas (retinopatía, nefropatía, neuropatía, pie diabético), que afectan notablemente a la calidad de vida de los diabéticos, y la alta mortalidad cardiovascular que conlleva [1].

Un abordaje multifactorial de los factores de riesgo cardiovascular presentes en el diabético tipo 2 (hipertensión, hiperlipidemia o tabaquismo), asociado a ***un buen control glucémico***, reduce la presencia de complicaciones crónicas y disminuye la morbimortalidad cardiovascular [1-3].

En la disfunción metabólica que provoca la hiperglucemia intervienen básicamente **dos alteraciones que van a condicionar la elección del fármaco:**

1. Resistencia a la insulina: Suele acompañarse de un ***fenotipo obeso/sobrepeso***. Puede haber:
   a) Sensibilidad alterada a la insulina en el tejido muscular, responsable de la hiperglucemia post-pandrial.
   b) Sensibilidad alterada a la insulina en el hígado, responsable de la hiperglucemia en ayunas.

2. Defectos de secreción de insulina: Suele acompañarse de un ***fenotipo de normopeso/delgadez***.

Para el tratamiento de la DM2 se dispone de cinco grupos de antidiabéticos orales con diferente mecanismo de acción (Tabla 1):

1. Disminuyen la resistencia a la insulina:
   - A nivel del hígado: biguanidas.
   - A nivel de tejido muscular: glitazonas.
2. Estimulan la secreción de insulina:
   - Sulfonilureas (SU) y secretagogos de acción rápida.
3. Reducen o enlentecen la absorción de glucosa:
   - Inhibidores de α-glucosidasas.

Tabla 1. Antidiabéticos orales disponibles en España para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II [4]

	Nombre comercial	Presentación
BIGUANIDAS		
Meftormina	Dianben 850 Metformina	850 mg
GLITAZONAS		
Rosiglitazona	Avandia	4 y 8 mg
Pioglitazona	Actos	15 y 30 mg
SULFONILUREAS		
Glibenclamida	Daonil Euglucon Glucolon Norglicem	5 mg
Gliclazida	Diamicron	80 mg
Glisentida	Staticum	5 mg
Glipizida	Glibenese Minodiab	5 mg
Gliquidona	Glurenor	30 mg
Glimepirida	Amaryl Roname	1, 2 y 4 mg
SECRETAGOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA		
Repaglinida	Novonorm Prandi	0,5, 1 y 2 mg
Nateglinida	Starlix	60, 120 y 180 mg
INHIBIDORES DE α-GLUCOSIDASAS		
Acarbosa	Glucobay Glumida	50 y 100 mg
Miglitol	Diastabol Plumarol	50 y 100 mg
ASOCIACIÓN DE ANTIDIABETICOS ORALES		
Rosigli/Metfo	Avandamet	1-2 /500, 2-4/1000 mg

Biguanidas (metformina)

Inhiben la neoglucogénesis hepática. ***La metformina es el fármaco de elección en diabéticos tipo 2 con sobrepeso/obesos e hiperlipidemia.*** Este antidiabético se asocia con reducciones de la presión arterial, triglicéridos y LDL-colesterol.

Uno de los estudios llevado a cabo por el United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS), en concreto el UKPDS 34, en pacientes con sobrepeso, demostró que su eficacia es similar a la de las sulfonilureas pero sin producir aumento de peso ni hipoglucemias, además de ser el único fármaco hipoglucemiante que reducía significativamente las complicaciones macrovasculares (p. ej., menor número de accidentes cerebrales isquémicos) y la mortalidad cardiovascular [5,6].

El efecto tóxico más grave, aunque poco frecuente, es la facilitación de la acidosis láctica (ver boletín de terapéutica nº 7 de junio de 2003 en la página Web del Servicio de Farmacología Clínica).

La metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, insuficiencia cardiaca congestiva severa, acidosis metabólica, EPOC, alcoholismo, embarazo y lactancia [3,7-8].

Glitazonas (tiazolidinadionas)

Aumentan la captación de glucosa en el músculo y tejido graso y con ello la sensibilidad de la insulina.

Las glitazonas están indicadas para el tratamiento combinado de pacientes con DM2 en los que el tratamiento con dosis máximas de metformina o sulfonilureas ha fracasado [3,7-8]. En pacientes obesos son más eficaces cuando se asocian con metformina. En los pacientes en los que la metformina no es bien tolerada o está contraindicada, las glitazonas se asocian a sulfonilureas.

Producen retención de líquidos, y en consecuencia, anemia dilucional, desconpensaciones cardiacas y edemas [4].

Las glitazonas están contraindicadas en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1), insuficiencia hepática y/o cardiaca, en el embarazo y en la lactancia [3,7-8].

Sulfonilureas

Fundamentalmente estimulan la secreción de insulina en el islote pancreático.

Las sulfonilureas son de elección para diabéticos tipo 2 con normopeso, y en aquellos con sobrepeso en los que la metformina esté contraindicada o no sea bien tolerada.

Todas las sulfonilureas tienen una eficacia similar. Los efectos secundarios más frecuentes son ***el aumento de peso y las hipoglucemias***. La glibenclamida suele ser la SU de elección por haber mayor experiencia en su uso y ser la más potente, aunque el riesgo de hipoglucemias también sea mayor en comparación con otras sulfonilureas [3].

Este grupo debe evitarse en poblaciones con mayor riesgo de hipoglucemia, como es el caso de los ancianos o enfermos hepáticos/renales; si fueran estrictamente necesarias, se podrían emplear SU de semivida media/corta como glimepirida o gliclazida [3,7-8]. Están contraindicadas en la DM1, insuficiencia hepática moderada-grave, insuficiencia renal moderada-grave, cetoacidosis diabética, embarazo y lactancia [4].

Secretagogos de acción rápida (meglitinidas)

Actúan a nivel pancreático facilitando la liberación post-prandial de insulina, pero con un menor incremento de la insulinemia basal que las sulfonilureas

Tienen un inicio de acción más rápido y una duración de acción más corta que las sulfonilureas. Por tanto, ***los secretagogos pueden ser útiles para el control de pacientes con hiperglucemias post-prandiales y con patrones alimentarios irregulares*** [3,7-8].

Producen hipoglucemias graves con menos frecuencia que la glibenclamida, producen con menor frecuencia hipoglucemias graves, pero en los pacientes con riesgo de hipoglucemia deberían asociarse con metformina en lugar de con sulfonilureas.Deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y debe evitarse el uso conjunto con gemfibrozilo o repaglinida porque aumentan su efecto hipoglucemiante [3,7-8].

1.

Inhibidores de α-glucosidasas

2.

Retrasan la absorción de hidratos de carbono a través de la barrera intestinal y reducen los picos glucémicos post-prandiales. ***Los inhibidores de α-glucosidasas se emplean en monoterapia o asociadas a otros antidiabéticos orales o insulina, para el control de las hiperglucemias post-prandiales.*** Cuando se emplea en combinación pueden producir hipoglucemias que deben ser tratadas con glucosa pura, no con sacarosa (azúcar). Producen intolerancia digestiva frecuentemente [3].

3

Están contraindicadas en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal severa, enfermedad inflamatoria intestinal, embarazo y lactancia [7-8].

Conclusiones

La elección del antidiabético oral dependerá de las características individuales del paciente, del grado de hiperglucemia y del estado evolutivo de la enfermedad. En ocasiones será necesario asociar varios fármacos (dos o tres antidiabéticos orales o un antidiabético oral e insulina) (Tabla 2).

Tabla 2. Elección de antidiabético oral

Sobrepeso	Normopeso
Primer escalón: Metformina	**Primer escalón:** Sulfonilurea o secretagogo rápido
Segundo escalón: + sulfonilurea* o + glitazona o + secretagogo rápido† o + inhibidores de α-glucosidasas*†	**Segundo escalón:** + metformina o + inhibidores de α-glucosidasas*†
Tercer escalón: Metformina + sulfonilurea + glitazona	**Tercer escalón:** + insulina
† De elección en el caso de hiperglucemias post-prandiales. *Cuidado con el riesgo de hipoglucemias, especialmente en asociación.	

Bibliografía

1. Goday A, Nadal JF, Mata M. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización 2004. Med Clin 2004; 123: 187-97
2. Grupo de diabetes de la AGAMFEC [Asociación Galega de Medicina Familiar e Comunitaria]. Diabetes mellitus tipo2.GuíasClínicas2003; http://www.fisterra.com/guias2/diabetes_mellitus.asp
3. Canadian Diabetes Association clinical Practice Guide lines Expert Committee. Pharmacologic management of type 2 diabetes in clinical practice guidelines 2003. (http://www.diabetes.ca/cpg2003/chapters.aspx?pharmacologicmanagementoftype2diabetes.htm).
4. Ver las fichas técnicas de los antidiabéticos en http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp.
5. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonilureas or insuline compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-52.
6. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352: 854-64.
7. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Management of type 2 diabetes mellitus. In National Guideline Clearinghouse 2004. (http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=6147&nbr=3975&string=diabetes).
8. McIntosh A, Hutchinson A, Home PD. Clinical guidelines and evidence review for Type 2 diabetes: management of blood glucose. Sheffield: ScHARR, University of Shefield.2001. (http://www.shef.ac.uk/guidelines/mgtofbloodglucose/mgtofbloodglucose.pdf)

Consultas terapéuticas: Servicio de Farmacología Clínica (Tel: 942 – 20 33 73 ó 73 373 o interconsultas)

Coordinadora del Boletín de Terapéutica: Blanca Sánchez (Tel: 73 373, e-mail: bsanchez@humv.es)

Comité de Redacción del Boletín de Terapéutica: Dr. Javier Adín, Dr. Juan A. Armijo, Dra. Mª Angeles de Cos, Dra. Africa Mediavilla y Dra. Blanca Sánchez del Servicio de Farmacología Clínica. Con la colaboración de la Dra. Amelia Pérez-Ceballos, R4 de Farmacología Clínica.