



BOLETÍN INFORMATIVO FARMACOTERAPÉUTICO
GERENCIA DE ATENCIÓN SANITARIA DE MELILLA
Centro de Información del Medicamento

TRATAMIENTO CON INSULINAS (II)

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de las insulinas en las últimas décadas se ha orientado hacia la optimización de los sistemas para su administración, distintos de la jeringa y el vial tradicionales, apostando por las jeringas o plumas desechables con las que simplificar la preparación y administración del medicamento y al mismo tiempo minimizar los errores de dosificación, mejorando con ello el cumplimiento del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Con estos objetivos también se ha intentado modificar la vía de administración del medicamento, ensayando la vía inhalatoria (la insulina humana inhalada fue comercializada y retirada por iniciativa del laboratorio fabricante en 2007, pero se continúa trabajando en esa posibilidad) y se han desarrollado las bombas de insulina. Los avances han procurado también mejorar el perfil farmacocinético de las insulinas humanas de origen recombinante existentes (IH) –Insulina Regular (IR), Insulina Humana Neutra Protamina de Hagedorn (I NPH) e Insulina Lente-. Así apareció la Insulina Lispro (I Lis) en 1996, y tras ella otros Análogos de Insulina (AI) como la Insulina Aspart (I Asp), la Insulina Glargina (I Gla), la Insulina Detemir (I Det) y la Insulina Glulisina (I Glu), empleados por vez primera en Melilla en 2002, 2004, 2006 y 2008 respectivamente.

La aparición de estas novedades se ha reflejado en el consumo de insulinas con el desplazamiento de insulinas y sistemas de administración consolidados, y su reemplazo por AI y nuevos sistemas. Y todo ello con una repercusión económica muy relevante en la medida que estas novedades han venido acompañadas de sustanciales elevaciones en el coste de estos medicamentos.

Pero además, los AI se han presentado con unos beneficios sobre las IH, justificados a partir de unos perfiles farmacodinámico y farmacocinético mejorados, que se sustancian en un comportamiento más parecido a la liberación fisiológica de insulina, y que resultan según sus promotores en una serie de ventajas sobre el control glucémico, la seguridad a corto plazo expresada por una reducción en la frecuencia de aparición de hipoglucemias, y el cumplimiento terapéutico y satisfacción de paciente.

En este Boletín trataremos de mostrar los cambios que se han producido en la utilización de las insulinas y sus sistemas de administración durante el periodo comprendido entre 2003 y 2009. Y para ello nos hemos servido de los datos de facturación de recetas del Sistema Nacional de Salud en Atención Primaria de Melilla que proporciona la aplicación Digitalis –no se ha incluido el consumo mediante receta de ISFAS, MUFACE o MUJEJU, ni el que se ha generado en Atención Especializada-, de los que hemos obtenidos los resultados relativos a las Dosis Diarias Definidas (DDD), los envases y el importe consumidos. La población que hemos considerado para obtener la DDD por 1.000 habitantes y día (DHD) ha sido la de Tarjeta Sanitaria en diciembre de cada uno de esos años.

Y además, valoraremos la “aparente superioridad” de las nuevas insulinas a partir de los resultados de diversas revisiones sistemáticas y meta-análisis.

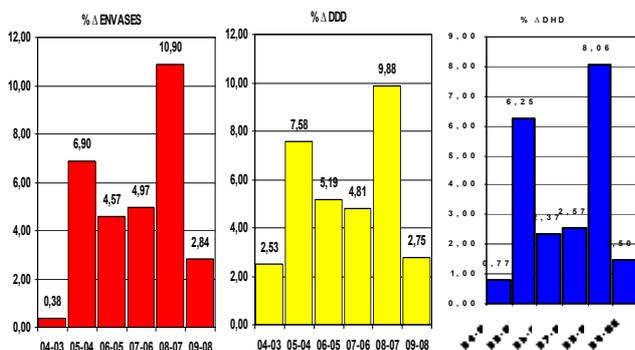
2. Evolución del uso de insulinas en Melilla (2003-2009)

El consumo del subgrupo terapéutico ATC insulinas y análogos (A10A) durante 2009 fue de 488.798 DDD, y 13.048 envases, mientras que el número de DHD ascendió a 22,32, es decir, que 22 de cada 1.000 habitantes con Tarjeta Sanitaria recibieron una DDD de insulina durante 2009. Si tenemos en cuenta que al principio del periodo de estudio las DDD totales de insulinas alcanzaron las 356.053, el incremento en siete años ha sido del 37,28 %. El número de envases lo hizo de forma similar, un 34,33 %, mientras que las DHD sólo crecieron 23,31 %, presumiblemente por el aumento del número de Tarjetas Sanitarias en ese período.

Este incremento del consumo de insulinas debe corresponderse con una prevalencia mayor de la enfermedad, pero también, sin duda, con la actividad que se desarrolla a lo largo de estos años en Atención Primaria para alcanzar un mejor control de la glucemia. Aunque también es verdad que no han sido lineales a lo largo de estos siete años, destacando el crecimiento relativo de todos los elementos de consumo en 2008 y, el diferencial entre las DHD y el resto de elementos de consumo en 2006 y 2007.

Incremento anual (%) de elementos de consumo

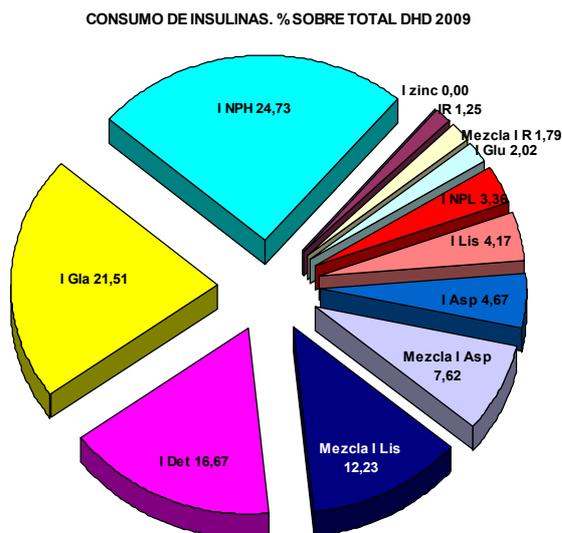
	% Δ 04-03	% Δ 05-04	% Δ 06-05	% Δ 07-06	% Δ 08-07	% Δ 09-08
DHD	0,77	6,25	2,37	2,57	8,06	1,50
DDD	2,53	7,58	5,19	4,81	9,88	2,75
ENV	0,38	6,90	4,57	4,97	10,90	2,84



Por **principios activos**, la I NPH fue el de mayor consumo relativo del grupo con casi el 25 % de las DHD en 2009, aunque muy lejos del 60 % que alcanzó en 2003 o el 70 % de 2005. A esta IH le siguieron los AI de acción prolongada I Gla e I Det para constituir entre las tres más del 60 % de las DHD de insulinas en 2009.

El consumo de I NPH en 2005 llegó casi a 14 DHD (el conjunto del grupo fue poco más de 19 DHD) para comenzar a descender vertiginosamente hasta las 5,5 DHD de 2009. En 2005 todavía no se comercializaba la I Det, mientras que I Gla, que había sido introducida en Melilla durante 2004, alcanzó las 0,6 DHD. Cuatro años más tarde el

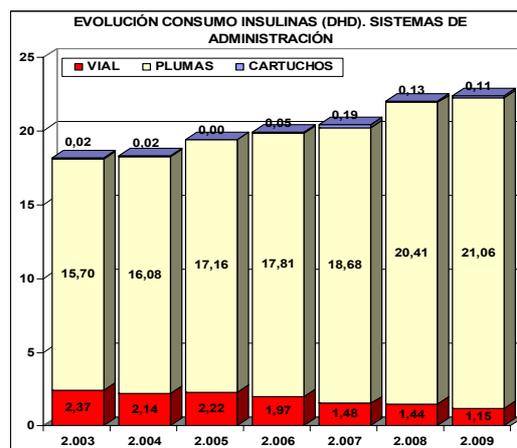
consumo de I Gla se situó en más de 4,8 DHD, mientras que el de I Det llegó a 3,7 DHD.



Por **sistemas de administración**, los dispositivos desechables representaban en 2003 el 86,77 % de las DHD de insulinas consumidas en Atención Primaria. Dicho porcentaje no ha hecho más que crecer hasta alcanzar el 94,54 % en 2009.

El consumo de viales ha experimentado un retroceso continuo, desde el 13,10 % de las DHD de 2003 hasta el 5,15 % de 2009.

Y los cartuchos para las plumas reutilizables, que tenían una representación testimonial del 0,14 % de las DHD de 2001, fueron descendiendo hasta que en 2006, con I Gla, volvieron a subir hasta el 0,50 % en 2009 para ocupar también un lugar marginal en el conjunto de sistemas de administración de insulinas.

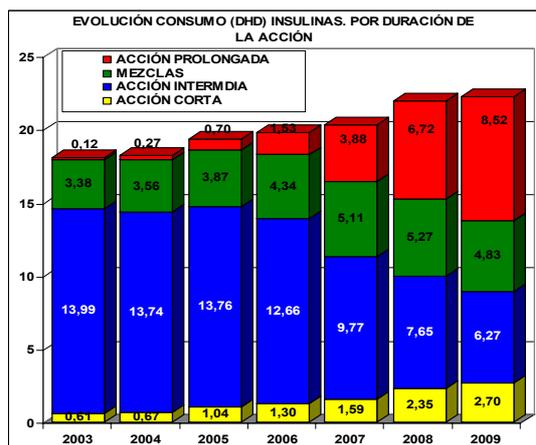


Agrupando las insulinas **atendiendo al desarrollo temporal de su acción**, los cambios acontecidos en el consumo de insulinas entre 2003 y 2009 muestran que la utilización de las Insulinas de Acción Intermedia (IAI) -I NPH y el AI I Lis-Protamina (I NPL)-, ha descendido espectacularmente. Así, han pasado de constituir más del 77 % del consu-

mo total del grupo A10A en 2003, a representar el 28% en 2009. En términos absolutos la utilización de IAI en 2003 fue de casi 14 DHD, mientras que en 2009 fue de 6 DHD. La I NPH contribuyó con el 88 % de las DHD del grupo en 2009, mientras que la participación del I NPL que llegó a alcanzar una cuota del 22 % de IAI en 2003, descendió hasta prácticamente desaparecer en 2005, año a partir del cual volvió a crecer hasta el 12 % de 2009.

El hueco dejado por las IAI ha sido ocupado tanto por las Insulinas de Acción Prolongada (IAP) –I Gla e I Det- como por las Insulinas de Acción Corta (IAC) -IR, y especialmente por los AI I Lis, I Asp e I Glu.

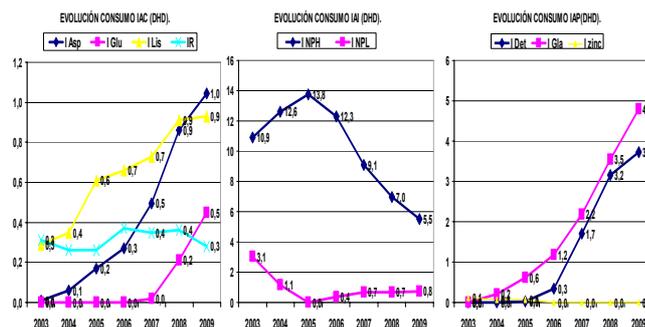
El aumento del consumo ha sido mayor en el grupo de las IAP. Este grupo estaba formado en 2003 por IH de las denominadas lentas o ultralentas y era el de menor representación en el consumo total de insulinas en 2003 con un 0,66 % de las DHD. Al año siguiente apareció I Gla, desplazando totalmente a las IH lentas y subiendo la contribución del grupo IAP a un exiguo 1,48 % del total de DHD de insulinas .



En 2009 y constituido por I Gla e I Det, el grupo de IAP creció hasta ser el de mayor consumo atendiendo al desarrollo temporal de su acción, con el 38 % de las DHD del total del grupo A10A. El consumo de IAP en 2009 fue de 8,52 DHD, siendo la insulina de mayor consumo del grupo la I Gla con 4,8 DHD, por 3,72 DHD de I Det.

Las IAC también han experimentado un notable crecimiento entre 2003 y 2009, multiplicando por cuatro su consumo. Poco más del 3 % del total de insulinas consumidas en 2003 pertenecía a este grupo, mientras que en 2009 dicho porcentaje se elevó al 12,11 %. Este aumento se ha producido a expensas del experimentado por los AI, que representaban el 50 % de las IAC en 2003 con un consumo de 0,30 DHD, y que han pasado a ser el 89,64 % del grupo y un consumo de 2,40 DHD, siendo I Asp la más utilizada (1,04 DHD en 2009, seguida de I Lis con 0,93 DHD). La IR mantiene por ahora su consumo en términos absolutos entorno a

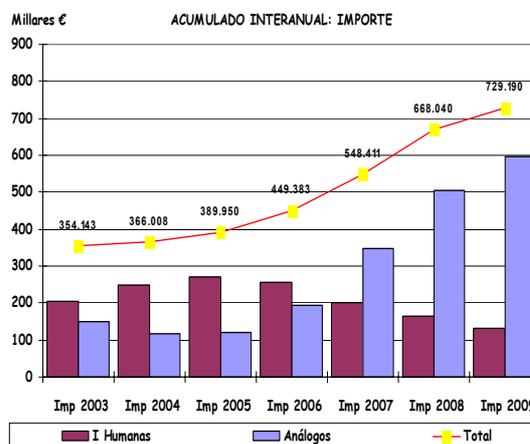
0,30 DHD en 2009, aunque su contribución relativa ha descendido del 50 % al 10 % en estos 7 años.



Estos datos parecen mostrar un cambio en los regímenes de Insulina prescritos en Atención Primaria, pasando de regímenes no fisiológicos con insulinas monocomponente, dado el consumo elevado de IAI y la escasa utilización de IAC en 2003, a regímenes fisiológicos en los que se combinan fundamentalmente AI.

Por último, el consumo de Premezclas se ha doblado en el periodo de estudio, pasando de 3,38 DHD en 2003 a 4,83 en 2009. Y aunque su contribución relativa al uso del grupo A101 ha crecido levemente en estos siete años del 18,67 % en 2003 al 21,64 % en 2009 debemos considerar el hecho de que en el último año se ha producido un descenso en las DHD consumidas. Las premezclas de AI conformaron el 92 % del consumo del grupo en 2009, siendo las más empleadas I Lis/ I Lis protamina (56%) e I Asp/ I Asp protamina (35 %).

Mención aparte merece la dinámica experimentada durante el periodo de estudio por **el importe consumido**. El diferencial con el resto de elementos de consumo se debe, obviamente, a la incorporación de los AI mucho más costosos, y muchas veces en sustitución de las IH. En este sentido, en 2009 se consumieron 729.190 €, más del doble que la cifra de 2003, que fueron 354.143 €.



3. Comparación entre Análogos de Insulina e Insulina recombinante humana.

En los últimos años se han publicado diversas revisiones sistemáticas de ensayos clínicos y meta-análisis en los que se han cuestionado la universalidad de las ventajas de los AI frente a las IH. Como resultado de ello, diversas Guías de Práctica Clínica han puesto límites al uso indiscriminado de los AI, planteando la necesidad de justificar su uso individualizado atendiendo al tipo de diabetes que padece cada paciente y, particularmente, a los problemas que puedan presentar las IH para mantener un control glucémico adecuado y seguro en determinados pacientes: hiperglucemia postprandial (por comienzo de acción lento en el caso de la IR), hipoglucemia nocturna o severas (debido a los picos de acción en el caso de I NPH); estilo de vida y la calidad de vida del paciente. Eso sí, descartando fracasos debidos a un inadecuado cumplimiento del tratamiento.

Pacientes con DM 1

Análogos de Insulina de acción rápida frente a Insulina Humana Regular: Pacientes Adultos

La eficacia de los AI de acción rápida frente a la IR en el **control glucémico** expresado por los valores de HbA1c se analizó ya en una *Revisión Cochrane de 2005*, de la que resultó que los AI, I Asp e I Lis, ofrecían una reducción adicional escasa en la HbA1c respecto a la IR (Diferencia de Medias Ponderada AI-IH (DMP) de HbA1c de -0,1 % (IC del 95 % (IC): -0,2 a -0,1))¹.

Esa ventaja se debió a la contribución decisiva de I Asp, como se describió en una *Revisión alemana de 2007 sobre AI de acción rápida en el tratamiento de la DM1* (en 2 ensayos de más de 6 meses con I Asp, DMP de HbA1c fue 0,1%), que en parte justificaba porque los pacientes tratados con I Asp habían recibido una insulina basal en dosis significativamente más elevadas que aquellos que recibieron con IR². La ventaja de I Lis no resultó significativa (en 4 ensayos de 12 meses la DMP de HbA1c fue de -0,18 (IC:-0,46, 0,10))².

Esta misma tendencia se repitió en un *Meta-análisis Canadiense de 2009*³, que actualizaba una *Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) Canadiense de 2008 sobre AI de acción rápida*⁴. I Lis redujo marginalmente la HbA1c respecto a IR en el análisis conjunto de los ensayos (en 22 ensayos la DMP de HbA1c fue -0,09 (IC: -0,16 a -0,02)), aunque se señaló que dicha diferencia se debió a los ensayos en los que se empleó infusión diaria de insulina (bomba de insulina). Mientras que el descenso adicional con I Asp fue algo mayor (en 7 ensayos la DMP de HbA1c fue -0,13% (IC: -0,20 a -0,07))^{3,4}.

Ninguna de las revisiones y meta-análisis consultados pudo recoger resultados de I Glu frente a IR. No obstante un ensayo detectó una modesta dis-

minución adicional de la HbA1c de I Glu respecto a IR, pero sólo cuando el AI se administró antes de las comidas (diferencia de los cambios en la HbA1c (AI-IH) de -0,13 % (IC: -0,26 a 0,01))⁵.

La *glucosa postprandial* (glucosa dos horas después de las comidas, la hiperglucemia postprandial se vincula, aunque en DM 2, con los problemas cardiovasculares de la diabetes), aunque se ha investigado en pocos ensayos en DM1 (3 ensayos con I Lis, 2 empleando bombas de insulina y 1 múltiples dosis diarias) se ha podido encontrar una diferencia media en la reducción de dicho parámetro a favor de I Lis (en 3 ensayos la DMP una glucosa postprandial de -1,31 mmol/l (IC: -2,35 a -0,27)) cuya trascendencia clínica se entendió desconocida^{2,4}.

Las *hipoglucemias* generadas por el tratamiento constituyen el aspecto de **seguridad a corto plazo** de las insulinas más importante. Y sobre el mismo la *Revisión Cochrane de 2005* informó de una pequeñísima diferencia, clínicamente irrelevante, a favor de los AI rápidos en los episodios hipoglucémicos totales (DMP de hipoglucemias medias por paciente y mes de -0,2 (IC: -1,1 a 0,7)), y de una diferencia algo mayor a favor de dichos AI en la tasa de hipoglucemias graves (mediana de 0,22 episodios anuales por persona para los AI y de 0,46 para IR), que sin embargo se juzgó difícil de interpretar clínicamente como consecuencia de las diferencias en la definición de hipoglucemia grave entre los estudios¹.

La *Revisión alemana de 2007*, por su parte, no encontró diferencias significativas en la posibilidad de experimentar hipoglucemias graves (Riesgo Relativo (RR)) entre los grupos de tratamiento con I Lis (3 ensayos de 12 meses) e I Asp (2 ensayos de 6 meses) frente IR. Tampoco en el riesgo de hipoglucemias nocturnas graves, aunque en un ensayo de los incluidos en la revisión se observó una diferencia numérica marcada a favor de I Lis en pacientes con hipoglucemia asintomática².

El *Meta-análisis Canadiense de 2009* y la *ETS de 2008 sobre AI de acción rápida* probaron una reducción estadísticamente significativa de I Lis frente IR en el número de pacientes que experimentaron algún episodio de hipoglucemia grave (en 10 ensayos el RR fue 0,80 (IC: 0,67 a 0,96)) lo que permitió estimar que sería necesario tratar a 54 personas durante 6 a 24 semanas con I Lis, en lugar de I NPH, para evitar que una persona experimentara uno o más episodios de hipoglucemia grave⁴, y en la incidencia de hipoglucemias nocturnas (en 4 ensayos la Razón de Tasas fue 0,51 (IC: 0,42 a 0,62))³. Con I Asp también disminuyó de forma significativa la tasa de eventos nocturnos, pero en virtud de un único ensayo con insulina administrada mediante infusión continua. En cuanto al riesgo de hipoglucemias totales no hubo diferencias significativas entre los AI (I Asp e I Lis) e IR y tampoco en el riesgo de hipoglucemias graves entre I Asp e IR^{3,4}.

En el único ensayo publicado en que los pacientes fueron tratados con I Glu e IR, la incidencia total de hipoglucemias, incluidas las graves y las nocturnas, fue similar en ambos grupos (10,6% en los pacientes con DM1)⁵.

La *Revisión Cochrane de 2005* analizó **otras variables** entre las que se incluyeron diversos aspectos relacionados con *la calidad de vida de los pacientes*, pero ante la diversidad de instrumentos empleados y el diseño abierto de los estudios no se pudo interpretar objetivamente los resultados obtenidos. En cualquier caso, el Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ, Cuestionario de satisfacción del tratamiento de la diabetes) fue el instrumento más utilizado (7 de 12 ensayos) y con él se mostró una mejoría significativa favorable a los análogos, principalmente debida a la comodidad, la flexibilidad y la continuación del tratamiento¹.

El *Meta-análisis Canadiense de 2009* también reflejó la preferencia de los pacientes por los AI, a partir de la flexibilidad de administración en relación con las comidas³.

La *seguridad a largo plazo* se relacionaba con las complicaciones específicas de la enfermedad, que en ninguno de los ensayos se planteó como un objetivo. Pero también con el tipo y frecuencia de aparición de efectos adversos diferentes a las hipoglucemias y el número de abandonos en los ensayos clínicos, que fue similar entre los AI e IR^{1,2}.

En consecuencia, a la luz del escasísimo impacto en el control glucémico, con diferencias en los resultados del control de la HbA1c que aunque llegaron a ser significativas quedaron por debajo de los límites de relevancia clínica para el control glucémico a largo plazo^{1,2}, y de las modestas mejoras en algunas medidas de hipoglucemia, unido a la ausencia de información relativa a medidas de resultado clínicamente importantes, *la IR debería continuar siendo la opción preferente para el tratamiento de los pacientes adultos con DM1, salvo en el caso de pacientes en los que tanto las hipoglucemias nocturnas o interprandiales tardías como la necesidad de comer algo entre las comidas para mantener el control glucémico adecuado supongan un problema, en cuyo caso se debería optar por un AI de acción rápida. La administración de AI antes de las comidas también debe considerarse preferentemente sobre la de IR en situaciones particulares como aquellas en las que se realiza una comida importante tras un periodo de ayuno (fiestas religiosas) o antes de dormir (trabajo nocturno)*⁶.

Análogos de Insulina de acción rápida frente a Insulina Humana Regular: niños y adolescente

En ensayos con **niños** (<11 años), el *Meta-análisis Canadiense de 2009* calculó unas diferencias en los cambios de la HbA1c en los enfrentamientos de I Lis e I Asp con IR que resultaron ser favorables a la IH, aunque no de forma significativa (DMP de

HbA1c de 0,14% (IC: -0,18 a 0,46) y 0,1% (IC: -0,10 a 0,30), respectivamente). Mientras en **adolescentes** (9-18 años), el único ensayo incluido en dicho trabajo favoreció escasamente a I Lis (DMP de HbA1c de -0,01% (IC: -0,21 a 0,19))^{3,4}.

Las diferencias en el riesgo de sufrir alguna hipoglucemia en general o una severa **en niños**, así como en las tasas de incidencia de hipoglucemias nocturnas, según el *Meta-análisis Canadiense de 2009*, no fueron significativas entre I Lis e IR. Mientras que en **adolescentes** (a partir de un único ensayo), sí se detectaron diferencias significativas en la frecuencia de hipoglucemias totales, fundamentalmente como consecuencia de una diferencia significativa en la tasa de incidencia de hipoglucemias nocturnas (Razón de Tasas de 0,61 (IC: 0,57 a 0,64), una media de 1 hipoglucemia nocturnas por paciente y mes para I Lis y de 1,7 para IR respectivamente)^{3,4}.

Los ensayos con niños y adolescentes no reflejaron datos sobre calidad de vida, satisfacción del paciente o complicaciones a largo plazo de la diabetes³.

Así pues, *la IR es una opción tan válida como los AI de acción rápida en niños, aunque pueden constituirse en primera opción de tratamiento en adolescentes atendiendo a los beneficios relacionados con el menor número de hipoglucemias y, sobre todo, a la flexibilidad de su administración respecto a las comidas y los patrones impredecibles de alimentación y ejercicio físico de este grupo de población*⁷.

Análogos de Insulina de acción prolongada frente a Insulina NPH: pacientes adultos.

El efecto de los AI de acción prolongada sobre el **control glucémico** fue significativamente mejor que el de la I NPH, según una *Revisión Cochrane de 2008* (en 23 estudios la DMP de la HbA1c fue -0,08% (IC: -0,12 a -0,04)), aunque la diferencia de efecto se situó lejos de poder procurar unos beneficios clínicamente relevantes, y básicamente fundamentada en estudios de duración intermedia⁸.

El *Meta-análisis Canadiense de 2009*³, que actualizó una *ETS de 2008 sobre AI de acción prolongada*⁹, situó esa diferencia favorable de efecto sobre la HbA1c de los AI respecto a I NPH en el límite de la marginalidad^{3,9}. Así, I Glu procuró una mejora pequeña aunque estadísticamente significativa respecto I NPH (en 11 estudios la DMP de HbA1c fue -0,11% (IC: -0,21 a -0,02)), probablemente debida al efecto de tres ensayos de corta duración, mientras que el beneficio de I Lis no alcanzó la significación estadística (en 7 estudios la DMP de HbA1c fue -0,06% (IC: -0,13 a 0,02))^{3,9}.

Una *Revisión Alemana de 2010 sobre los AI de acción prolongada en el tratamiento de la DM1*¹⁰ (incluyó 10 estudios de entre 24 y 54 semanas, 6 con I Glu y 4 con I Det, uno de los cuales duró

2 años), analizó los efectos sobre la HbA1c distinguiendo los resultados en función de diferentes esquemas de administración de I Gla e I NPH (I Gla una vez al día, frente a I NPH una o dos veces; una sola vez; o hasta 4 veces al día) y de I Det e I NPH (ambas una vez al día; o dos veces al día; o una vez al día de inicio y dos al día si se precisaba). Ninguno de los análisis encontró un beneficio clínicamente relevante de los AI frente I NPH¹⁰.

Las variables de **seguridad a corto plazo** resultaron ser favorables a los AI frente a la I NPH en la *Revisión Cochrane de 2007* y, particularmente, las proporciones de personas que experimentaron hipoglucemias nocturnas o graves, que resultaron ser significativamente inferiores en los grupos tratados con AI frente a los tratados con I NPH (Odds Ratio (OR) de episodios graves 0,73 (IC: 0,61 a 0,87) y nocturnos 0,70 (IC: 0,63 a 0,79))⁸.

Sin embargo, la evaluación conjunta realizada en el *Meta-análisis Canadiense de 2009* y en la *ETS de 2008 sobre AI de acción prolongada*, no arrojó diferencias significativas entre el tratamiento con I Gla o con I NPH en términos de riesgo de hipoglucemias severas (7 ensayos), nocturnas (5 ensayos) o totales (6 ensayos), y sólo la combinación I Gla + I Lis fue capaz de mostrar una reducción significativa de la frecuencia de episodios hipoglucémicos severos frente a la combinación I NPH+IR (en 1 solo ensayo la razón de riesgo fue 0,56 (IC: 0,48 a 0,65)). Estos mismos trabajos sí encontraron diferencias significativas, pero pequeñas, y a favor de I Det respecto a I NPH, en el riesgo de hipoglucemias severas (en 7 ensayos el RR fue 0,74 (IC: 0,58 a 0,96)) y en el de nocturnas (en 7 ensayos el RR fue 0,92 (IC: 0,85 a 0,98)), pero no en las totales (6 ensayos). La frecuencia de hipoglucemias en general y de nocturnas en particular también se redujo significativamente con I Det cuando se comparó con I NPH (en 6 ensayos la razón de riesgo fue 0,84 (IC: 0,74 a 0,7) y en 8 ensayos fue 0,66 (IC: 0,60 a 0,73), respectivamente)^{3,9}.

La *Revisión Alemana de 2010* estableció sus conclusiones a partir de la evaluación conjunta del control glucémico (valores de HbA1c) e hipoglucemia debidos a la estrecha relación de ambos componentes, y como hemos indicado atendiendo al régimen de administración de las insulinas. Entre sus resultados destacó que mientras I Gla no mostró ninguna diferencia apreciable respecto a I NPH en cualquiera de los regímenes de administración de la insulina cuando se evaluó conjuntamente hipoglucemia nocturna severa y niveles de HbA1c, I Det sí demostró una diferencia favorable al compararla con I NPH en un régimen de partida de una vez al día que podía evolucionar hasta dos veces al día¹⁰.

Estos resultados sobre el control glucémico y la seguridad a corto plazo, no se vieron influidos por el tipo de insulina en bolos empleada³.

El *Meta-análisis Canadiense de 2009* sólo pudo valorar a I Gla en términos de calidad de vida o

satisfacción del paciente a partir de un único ensayo, en el que no se detectaron diferencias significativas frente I NPH estimadas mediante un cuestionario de bienestar (W-BQ), pero en el que la satisfacción del paciente, estimada con el cuestionario DTQS, mejoró significativamente con el AI (diferencia media 1,83 (IC: 0,82 a 2,84))^{3,9}. La *Revisión Alemana de 2010* incluyó más ensayos que la anterior en los que se reflejaban aspectos relacionados con la calidad de vida de los pacientes (obtenidos mediante el cuestionario W-BQ), llegó a las mismas conclusiones respecto a I Gla, pero fue más crítico a la hora de juzgar los beneficios en términos de satisfacción del paciente –cuestionario DTSQ- (4 ensayos que enfrentaban a IGLar una vez al día con I NPH una vez al día o una/dos veces al día), concluyendo que no existían pruebas de superioridad o inferioridad de I Gla sobre I NPH en estos aspectos¹⁰.

El *Meta-análisis Canadiense de 2009* no pudo valorar comparativamente las complicaciones a largo plazo de la diabetes y la mortalidad ante la escasez de datos relativos a estos aspectos^{3,9}.

La seguridad a largo plazo de los AI tampoco se informó adecuadamente en muchos ensayos. La ganancia de peso con los AI fue significativamente menor que con NPH según el *Meta-análisis Canadiense de 2009* y la *ETS de 2008 sobre AI de acción prolongada* (en 4 ensayos con I Gla la DMP del peso medio final fue -0,36 Kg (IC: -0,67 a -0,04) y en 7 con I Det fue -0,73 Kg (-1,42 a -0,03)), aunque al analizar la diferencia en los cambios de peso entre I Gla e I NPH (2 ensayos) esa diferencia no fue significativa^{3,9}. La *Revisión Alemana de 2010* al analizar I Gla frente I NPH no encontró una diferencia apreciable en términos de efectos adversos graves, discontinuidad del tratamiento debido a efectos adversos o reacciones en el lugar de administración de la insulina, y al igual que en los estudios canadienses, I Gla salió favorecida en los cambios en el peso o el Índice de Masa Corporal (IMC), pero con una diferencia no significativa. Por otra parte, al comparar I Det e I NPH, se observó una ligera desventaja de I Det frente I NPH en cuanto a las reacciones en el lugar de administración de la insulina y una ventaja, de relevancia clínica incierta, del AI sobre I NPH por una ganancia de peso menor con I Det¹⁰.

En resumen, los AI de acción prolongada no ofrecen una mejora clínicamente relevante en el control glucémico, aunque pueden reducir los episodios de hipoglucemia severa y nocturna, particularmente I Det, de tal forma que la *I NPH debería emplearse preferentemente en pacientes con DM1, reservando el uso de los AI a aquellos pacientes adultos que hayan experimentado episodios frecuentes de hipoglucemias nocturnas o sean susceptibles de padecer hipoglucemias severas con I NPH^{7,9,11}, y se encuentren sometidos a un régimen de insulina intensivo¹¹. I Gla, por su parte, puede emplearse en pacientes con mal control glucémico de su hiperglucemia matinal⁶.*

Análogos de Insulina de acción prolongada frente a Insulina NPH: niños y adolescentes

Los AI de acción prolongada no ofrecieron ninguna ventaja sobre I NPH en niños y adolescentes en el *Meta-análisis Canadiense de 2009*. Las diferencias en el control glucémico no fueron estadísticamente significativas al analizar conjuntamente los resultados de I Gla frente a I NPH o I H lenta (en 4 estudios la DMP de HbA1c fue -0,25% (IC: -0,55 a 0,05)), ni cuando I Det se comparó con I NPH (en 1 ensayo la DMP de HbA1c fue 0,10% (IC: -0,10 a 0,30) a favor de I NPH)^{3,9}.

Además, en estos pacientes, la evaluación de los investigadores canadienses de los estudios con I Gla que recogieron datos sobre diferentes tipos de episodios hipoglucémicos (4 ensayos, en los 4 hipoglucemias severas, en 1 de ellos nocturnas y en 3 totales) no detectó diferencias significativas entre ese AI e I NPH en el riesgo relativo de hipoglucemias severas, nocturnas y totales⁹. Sin embargo, al evaluar I Det (en un único ensayo) se halló una reducción estadísticamente significativa favorable al AI tanto en la posibilidad de desarrollar hipoglucemias nocturnas (RR 0,85 (IC: 0,77 a 0,94)) como en la tasa de hipoglucemias nocturnas y totales (Razón de tasas de 0,77 (IC: 0,7 a 0,84) y 0,89 (IC: 0,86 a 0,93), respectivamente). Las diferencias no fueron significativas en las hipoglucemias severas, ni en RR de las totales⁹.

Sobre este aspecto de la seguridad de las insulinas la *Revisión Alemana de 2010* (incluyó 5 ensayos, 2 con I Gla y 3 con I Det, de entre 24 y 28 semanas, salvo uno de 52) no encontró ventajas adicionales con el tratamiento con AI frente a I NPH tras analizar conjuntamente los episodios de hipoglucemia severos y no severos relacionándolos con los niveles de HbA1c alcanzados¹⁰.

No se pudieron encontrar datos relacionados con calidad de vida, satisfacción del paciente o complicaciones a largo plazo de la diabetes en los ensayos que analizaron a los AI de acción prolongada frente a I NPH en niños y adolescentes con DM1 en el *Meta-análisis Canadiense de 2009*³.

Y en cuanto a la seguridad a largo plazo de los AI el único aspecto analizado fueron los cambios en el IMC, que se demostraron menores para el caso de la I Det frente a I NPH como ocurriera con los adultos⁹, y que la *Revisión Alemana de 2010* cuantificó en un ganancia de peso menor de 0,4 kg/m² de media expresada por el IMC¹⁰.

En definitiva, existe poca evidencia de un beneficio de I Gla sobre I NPH en la reducción de la HbA1c. Y, por otra parte, parece que I Det esta asociada a una pequeña reducción del riesgo y frecuencia de hipoglucemias nocturnas, por lo que *I Gla parece no ofrecer ningún beneficio en este grupo de población respecto a I NPH, mientras que I Det puede tener algún beneficio potencial en niños y adolescentes que experimenten frecuentes hipoglucemias nocturnas*⁹.

Pacientes con DM 2

Análogos de Insulina de acción rápida frente a Insulina Humana Regular

Las diferencias en los cambios en la HbA1c entre los tratamientos con AI de acción rápida frente a IR no fueron significativas según la *Revisión Cochrane de 2005* (en 4 ensayos la DMP de HbA1c fue 0,0% (IC: -0,1 a 0,0))¹. Y tampoco en una *Revisión alemana de 2005 sobre los AI de acción rápida en DM2* (5 ensayos I Lis y 2 con I Glu)¹².

El *Meta-análisis Canadiense de 2009* (que analizó 11 ensayos con I Lis y sus premezclas y 6 ensayos con I Asp y sus premezclas frente a I R y sus premezclas)³, aunque detectó diferencias mayores al analizar por separado cada AI frente IR, estas tampoco fueron significativas (en 11 ensayos la DMP de HbA1c fue -0,03% (IC: -0,12 a 0,06) para I Lis y sus premezclas y en 6 ensayos la DMP de HbA1c fue -0,09% (IC: -0,21 a -0,04) para I Asp y sus premezclas). En el caso de I Lis esa diferencia aumentó sensiblemente a favor del AI cuando del análisis se retiraron los ensayos < 3 meses (en 3 ensayos la DMP de HbA1c fue -0,13% (IC: -0,37 a 0,10))⁴. Una *ETS canadiense de 2007 sobre los AI de acción rápida*, incluyó el análisis conjunto de los resultados de I Glu frente a I R (dos ensayos), del que también se desprendió una diferencia escasa a favor del AI y no significativa (en 11 ensayos la DMP de HbA1c fue -0,03%)¹³. Estas diferencias tampoco tienen relevancia clínica desde el punto de vista de la reducción de las complicaciones a medio y largo plazo de la diabetes.

El control de la glucosa postpandrial en único ensayo con una premezcla de I Lis frente a una premezcla de IH es la única prueba de una tendencia no significativa hacia una mejora en el control de este parámetro por parte del AI que se pudo extraer en la *ETS canadiense de 2008 sobre los AI de acción rápida*⁴.

La *Revisión Cochrane de 2005* encontró una diferencia escasa y no significativa favorable de los AI frente IR en cuanto a los episodios hipoglucémicos globales (DMP de episodios medios por paciente y mes fue -0,2 (IC: -0,5 a 0,1)). El beneficio de los AI también se mostró en la incidencia de episodios de hipoglucemia grave (mediana de 0,3 episodios por 100 personas/año para los AI y de 1,4 para IR)¹.

El *Meta-análisis canadiense de 2009* no encontró una ventaja significativa entre los AI de acción rápida e IR a la hora de reducir el riesgo de cualquier tipo de hipoglucemia. Aunque sí fueron significativas las pequeñas reducciones observadas en los episodios de hipoglucemia nocturna por I Lis (en 3 ensayos la Razón de tasas fue de 0,58 (IC: 0,48 a 0,70)) y en las hipoglucemias totales por I Asp (en 2 ensayos la razón de tasas fue de 0,72 (IC: 0,64 a 0,80))^{3,4}. El análisis conjunto de los resultados de I Glu frente IR que se practicó en la *ETS canadiense de 2007 sobre los AI de acción rápida* (2 ensa-

vos) puso de manifiesto un descenso en el riesgo de las hipoglucemias nocturnas y severas favorable al AI, pero esas diferencias no fueron significativas¹³. Por lo que se puede decir que no se encontró una ventaja clara de I Glu sobre I R en cuanto a hipoglucemias severas, nocturnas y totales¹².

El *Meta-análisis canadiense de 2009* resumió los resultados sobre calidad de vida y satisfacción del paciente de dos ensayos que enfrentaron a I Lis con IR. Las diferencias entre ambos tratamientos no fueron significativas en aspectos como satisfacción, flexibilidad y bienestar, y sólo en uno de los ensayos y en una de las cuestiones de estudio "preocupación relacionada con la diabetes" se observó una diferencia significativa a favor de I Lis. Estas cuestiones no se pudieron analizar en el caso de I Asp^{3,4}. La *Revisión alemana de 2005* recogió los resultados sobre satisfacción de paciente de un ensayo con I Glu para concluir que no se apreciaban ventajas del AI sobre la IR, a partir de las deficiencias observadas en la elaboración de los cuestionarios (sesgo de selección de pacientes, elevado porcentaje de pérdidas o pérdida de información en las respuestas)¹².

No se pueden establecer diferencias entre el tratamiento con AI e IR en cuestiones tales como complicaciones a largo plazo de la diabetes o mortalidad, básicamente porque los estudios no se diseñaron para ello. El único aspecto relacionado con la seguridad a largo plazo de los tratamientos que fue objeto de análisis, como en otros grupos, fue la ganancia de peso. No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento^{3,4}.

Ante estos resultados que nos ofrecen diferencias marginales en el control glucémico, riesgo de hipoglucemias, o calidad de vida y una reducción pequeña en la frecuencia de hipoglucemias totales y nocturnas, *parece razonable sugerir el uso de IR sobre el de los AI en la mayoría de pacientes con DM2 que precisen una insulina en bolos y únicamente la escasa ventaja de los análogos en las tasas de hipoglucemia podría justificar su uso en aquellos pacientes que hayan experimentado frecuentes hipoglucemias*⁴.

Análogos de Insulina de acción prolongada frente a I NPH.

Las opciones de tratamiento insulínico en los pacientes con DM2 comienzan normalmente por la adición de una insulina basal a un tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) y puede extenderse hasta una terapia intensiva –basal-prandial- con Multidosis Subcutánea de Insulina (MDI). Por este motivo la combinación terapéutica de ADO e insulina basal –terapia combinada- es muy común en los ensayos que han tratado de buscar los beneficios de los AI de acción prolongada frente a la I NPH.

Una *Revisión Cochrane de 2007* analizó los efectos de los AI de acción prolongada en DM2 sobre el

control glucémico resultando ser casi idénticos a I NPH. I Glu no mostró una diferencia significativa con I NPH en la reducción de la HbA1c (en 6 estudios la DMP de HbA1c fue 0,0% (IC: -0,01 a 0,1)), salvo cuando I Glu se administró por la mañana. I Det fue menos eficaz que I NPH mostrando una diferencia que favoreció a la IH de forma significativa, aunque no clínicamente relevante (2 ensayos la DMP de HbA1c de 0,1% (IC: 0,01 a 0,2))¹⁴.

Unos resultados similares se obtuvieron con el *Meta-análisis Canadiense de 2009*³, que distinguió sus evaluaciones atendiendo al esquema de tratamiento elegido en los ensayos. Así, al examinar la terapia combinada con ADO, las diferencias entre I Glu e I NPH favorecieron al AI pero no significativamente (en 9 ensayos la DMP de HbA1c fue -0,05% (IC: -0,13 a 0,04)). Contrariamente, en el enfrentamiento de I Det con I NPH las diferencias fueron significativamente favorables a I NPH (3 ensayos la DMP de HbA1c fue 0,13% (IC: 0,03 a 0,22%))³. La I NPH también obtuvo mejores resultados de control de la HbA1c en los ensayos con terapia MDI^{3,9}.

Sin embargo, una *ETS británica de 2009 sobre los nuevos agentes para el control de la glucemia en DM2* (incluyó 5 revisiones sistemáticas anteriores sobre análogos de insulina y 5 ensayos adicionales cuya condición básica fue una duración mínima de 12 semanas) aunque no varió el sentido de los beneficios, sí acercó las diferencias entre los AI e I NPH, que en ningún caso fueron significativas (en 9 ensayos con I Glu la DMP de HbA1c fue 0,00% (IC: -0,11 a 0,10); y en 4 ensayos con I Det la DMP de HbA1c fue 0,07% (IC: -0,03 a 0,18))¹⁵.

En la *Revisión Cochrane de 2007* el riesgo de sufrir alguna hipoglucemia, algún episodio con síntomas y más claramente alguna hipoglucemia nocturna fue significativamente menor en los grupos tratados con AI que en los tratados con I NPH, aunque el beneficio clínico a largo plazo de dichos resultados se juzgó menor (en el caso de hipoglucemias nocturnas en 3 ensayos con I Glu el RR fue 0,66 (IC: 0,55 a 0,80), y en 2 ensayos con I Det el RR fue 0,63 (IC: 0,52 a 0,76)). En el riesgo de hipoglucemias graves no se encontraron diferencias significativas entre los AI e I NPH¹⁴.

Del mismo modo, en el *Meta-análisis Canadiense de 2009*, cuando las insulinas se administraron en terapia combinada con ADO, el riesgo o la posibilidad de padecer una hipoglucemia nocturna fue significativamente menor si se empleaba un AI que si se hacía con la I NPH (para I Glu el RR fue 0,56 (IC: 0,47 a 0,68) y para I Det el RR fue 0,53 (IC: 0,31 a 0,91)), y también la frecuencia de este tipo de episodios nocturnos se redujo significativamente con AI respecto a la I NPH (para I Glu la Razón de riesgos fue 0,41 (IC: 0,29 a 0,59); mientras que para I Det la Razón de Riesgos fue 0,48 (IC: 0,42 a 0,55)). El riesgo de hipoglucemias severas no fue significativamente diferente entre I NPH y cualquiera de los dos AI, aunque la frecuencia de este tipo de episodios sí se redujo significativamen-

te al comparar cada uno de los AI con I NPH (para I Gla la razón de riesgos fue 0,56 (IC: 0,35 a 0,91); mientras que para I Det la razón de riesgos fue 0,13 (IC: 0,02 a 0,91)). Y en cuanto a las hipoglucemias en general, el riesgo, y no la frecuencia, se redujo significativamente al enfrentar I Gla con I NPH (RR fue 0,87 (IC: 0,81 a 0,93)), y, contrariamente, la frecuencia, y no el riesgo, de hipoglucemias en general descendió significativamente con I Det (la razón de riesgos fue 0,54 (IC: 0,48 a 0,72)). En terapia MDI sólo se detectaron diferencias significativas entre ambos AI e I NPH en el riesgo de sufrir algunas hipoglucemias nocturnas, que fue menor con los AI^{3,9}.

Una *Revisión Alemana de 2009 sobre los AI de acción prolongada en DM2* (incluyó 15 ensayos, de entre 6 y 52 semanas, salvo un ensayo de 5 años con I Gla, en los que se compararon los AI (I Gla en 9 e I Det en 6) con I NPH. Y en 11 ensayos se empleó una terapia combinada con ADO y en 6 una terapia MDI), realizando un análisis conjunto del descenso de la HbA1c y de los episodios varios de hipoglucemia, no encontró mejoras apreciables entre los AI y la I NPH cuando se empleó una terapia intensiva. Los resultados en terapia combinada con ADO demostraron un beneficio de I Det frente I NPH en la evaluación conjunta tanto de episodios nocturnos no graves y bajada de HbA1c cuando se administraron ambas una vez o dos veces al día, como de episodios hipoglucémicos no graves en general y bajada de HbA1c, cuando ambas se administraron una vez al día. Y respecto a los resultados de I Gla en terapia combinada, los beneficios adicionales del AI se mostraron claramente cuando la terapia con I NPH no pudo optimizarse y ambas insulinas se administraban una sola vez al día. Así, se demostró la superioridad de I Gla en la evaluación conjunta tanto de hipoglucemias nocturnas no severas y bajada del HbA1c con I Gla administrada por la mañana o por la tarde como de las hipoglucemias graves en general y nocturnas solo cuando I Gla se administraba por las mañanas. Cuando I NPH se pudo administrar dos veces al día los beneficios de I Gla se demostraron únicamente en la evaluación conjunta de las hipoglucemias severas en general y bajada de HbA1c¹⁶.

La *ETS Británica de 2009* incluyó un meta-análisis de los ensayos que reflejaron el número de pacientes con episodios de hipoglucemias. Y encontró una diferencia significativa a favor de los AI frente a I NPH en el número de pacientes que experimentaron hipoglucemias nocturnas (para I Gla en 7 ensayos el RR fue 0,54 (IC: 0,43 a 0,69), mientras que para I Det en 4 ensayos el RR fue 0,54 (IC: 0,24 a 0,68). También mostró una reducción significativa en las hipoglucemias en general favorables a los AI (para I Gla en 7 ensayos el RR fue 0,89 (IC: 0,83 a 0,93), mientras que para I Det en 4 ensayos el RR fue 0,68 (IC: 0,54 a 0,86). La diferencia en el número de pacientes que experimentaron hipoglucemias sintomáticas también fue significativa a favor de los AI, aunque sólo se pudieron evaluar en el caso de I Gla (para I Gla en 4 ensayos el RR fue 0,80 (IC: 0,68 a 0,93). Sin embargo, las diferencias entre

los AI y la I NPH no fueron significativas en el número de pacientes que experimentaron algún episodio de hipoglucemia severa, aunque dichas diferencias favorecieron a los AI.¹⁵

Tanto la *Revisión Cochrane de 2007* como el *Meta-análisis Canadiense de 2009* y en la *ETS de 2008 sobre AI de acción prolongada* informaron de diferencias estadísticamente significativas a favor de I Gla en términos de satisfacción del paciente, a partir de un único ensayo.

Otros aspectos sobre la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud no pudieron ser analizados por falta de estudios.^{3,14,15}

Los datos sobre complicaciones a largo plazo de la diabetes no se informaron sistemáticamente en muchos estudios, y cuando lo hicieron el número fue tan pequeño que no se pueden extraer conclusiones. No obstante, la *Revisión Cochrane de 2007* recogió información sobre retinopatía diabética (2 ensayos) para informar de los resultados obtenidos en pacientes tratados previamente con insulina únicamente, en los que la progresión de la retinopatía en tres o más estadios se encontró en más pacientes tratados con I Gla que en los tratados con I NPH (7,5% por 2,7%)¹⁴. Esta desventaja no se confirmó en un estudio diseñado al efecto de 5 años de duración, como informa la *Revisión Alemana de 2009*¹⁵.

La *Revisión Cochrane de 2007* informó de una ganancia de peso significativamente menor para el caso de I Det frente I NPH (en 2 ensayos la diferencia media de peso se situó entre -0,8 y -1,6 kg)¹⁴. Este beneficio se confirmó en la *Revisión Canadiense de 2009*, que al evaluar conjuntamente los ensayos de I Det frente I NPH en terapia combinada con ADO informó de una ganancia de peso significativamente menor del AI (3 ensayos la DMP del cambio medio en el peso desde el inicio fue -0,96 Kg (IC: -1,69 a -0,23), aunque los juzgo poco relevantes clínicamente⁹. I Gla también ofreció unos resultados. Los resultados en el caso de I Gla (7 ensayos) también le favorecieron, pero no fueron estadísticamente significativos^{3,9}.

En resumen, los AI ofrecen unos resultados equivalentes a la I NPH en términos de control glucémico expresado mediante la HbA1c, y aunque parecen reducir el riesgo de hipoglucemias nocturnas respecto a I NPH de forma significativa, sus beneficios sobre la reducción del riesgo y/o la frecuencia de episodios hipoglucémicos graves no alcanzan significación estadística en la mayoría de las situaciones de tratamientos, con la excepción de I Det en combinación con ADO, que demostró una reducción en la frecuencia de hipoglucemias graves frente I NPH, por lo que *cuando sea necesario iniciar el tratamiento insulínico adicional a los ADO en un paciente con DM2 con un dosis única antes de acostarse, la I NPH debe ser la alternativa a elegir, reservando el uso de los AI para aquellos en los que el paciente presente episodios frecuentes de hipoglucemia sintomática o necesite la asistencia*

de un cuidador profesional para la administración de la insulina, o la frecuencia de la administración de I NPH sea un problema para el paciente^{11,17}.

3. CONCLUSIONES

La elección de un tratamiento farmacológico se debe realizar ponderando, respecto a las alternativas existentes, su efectividad, su seguridad, su coste y los factores individuales relacionados con el paciente.

La multitud de ensayos que han tratado de valorar la seguridad y eficacia comparativa de las IH y de los AI tiene muchas limitaciones que condicionan su aplicación práctica. Entre ellas destacan las referidas al diseño de los mismos, como que no se puedan emplear controles que evalúen la eficacia real del medicamento; o como las dificultades para el enmascaramiento, consecuencia de las diferencias en el aspecto de algunas formulaciones, en el tiempo de administración en relación a las comidas o en la frecuencia diaria de las dosis; o por último como que la eficacia de las insulinas se establezca fundamentalmente a partir de variables subroga-

das orientadas a la enfermedad como los niveles HbAc1, en vez de evaluar variables orientadas al paciente como la mortalidad, las complicaciones crónicas de la diabetes, las modificaciones en el número de ingresos hospitalarios, la calidad de vida y el cumplimiento terapéutico.

En estas circunstancias, establecer la eficacia y la seguridad comparativa de unas insulinas frente a otras de una manera sólida no parece que pueda realizarse convenientemente, de tal forma que la decisión sobre la elección de una u otra insulina descansa sobre el coste y las preferencias del paciente.

A falta de estudios adaptados a nuestro país, los AI no han demostrado ser una alternativa coste efectiva respecto a las IH en la mayoría de los pacientes y situaciones¹⁵, muy probablemente debido, como hemos tratado de mostrar, a la incertidumbre de la base sobre la que se sustentan los beneficios o los perjuicios de unas sobre otras.

Finalmente nos encontramos con las preferencias del paciente, que visto el resultado parecen decantarse por los AI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath 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, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
2. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Rapid-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 1. Executive summary of final report A05-02. Cologne. 2007. Disponible en URL: http://www.iqwig.de/download/A05-02_Executive_Summary_Rapid-acting_insulin_analogues_in_the_treatment_of_diabetes_mellitus_type_1.pdf
3. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(4):385-97.
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rapid-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus: Meta-analyses of Clinical Outcomes. Update of CADTH Technology Report No. 87. Optimal Therapy Reports – COMPUS 2008;2(2). Disponible en URL: http://www.cadth.ca/media/compus/reports/compus_Rapid-Acting-Insulin-Analogues-Report_Clinical=Outcomes.pdf.
5. Garg SK, Rosensock J, Ways K. Optimized basal bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with basal insulin glargine. *Endocr Pract* 2005;11(1):11-7.
6. Nacional Institute for Clinical Excellence. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. NICE Clinical guidelines. 15 July 2004. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10944/29390/29390.pdf>
7. Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service (COMPUS). Optimal Therapy. Recommendations for the Prescribing and Use of Insulin Analogues. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2009. Disponible en URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/compus_IA_OT_rec_report.pdf
8. Vardi Moshe, Jacobson Eyal, Nini Asph, Bitterman Haim. Insulina de acción intermedia versus insulina de acción prolongada para la diabetes mellitus 1 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
9. Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service (COMPUS). Long-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus: Meta-analyses of Clinical Outcomes –Update of CADTH Technology Report No. 92. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Ottawa. 2008. Disponible en URL: http://www.cadth.ca/media/compus/reports/compus_Long-Acting-Insulin-Analogs-Report_Clinical-Outcomes.pdf
10. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 1. Executive summary of final report A05-01. Version 1.0. Cologne. 2010. Disponible en URL http://www.iqwig.de/download/A05-01_Executive-Summary_Long-acting_insulin_analogues_in_diabetes_mellitus_type_1.pdf
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of Diabetes. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication nº. 116). Disponible en URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>
12. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Rapid-acting insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus type 2. Final report Nº. A05-04. 12 April 2006. Cologne. Disponible en URL: http://www.iqwig.de/download/A05-04_Final_Report_Rapid-acting_insulin_analogues_for_the_treatment_of_diabetes_mellitus_type_2.pdf
13. Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson D, Campbell K. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness [Technology report no. 87]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. Disponible en URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/341A_Insulin_tr_e.pdf
14. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Análogos de insulina de acción prolongada versus insulina NPH (insulina isófana humana) para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
15. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, *et al*. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(36). Disponible en URL: <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1436.pdf>
16. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 2. Executive summary of final report A05-03. Version 1.0. Cologne. 2010. Disponible en URL: http://www.iqwig.de/download/A05-03_Executive_summary_Long_acting_insulin_analogues_in_the_treatment_of_diabetes_mellitus_type_2.pdf
17. National Institute for Clinical Excellence. Type 2 diabetes. The Management of type 2 diabetes. NICE Clinical Guideline 87. May 2009. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEGuideline.pdf>

**Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria
Comisión de Uso Racional del Medicamento**

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., Del Toro González, O., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, M^a I.,
C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels.: 951320418 - 22



EDITA:

© INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA

Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos

Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional

Alcalá, 56 – 28014 Madrid

Depósito Legal: M-2386-2008 • ISSN: 1888-4601 • NIPO: 846-10-009-9