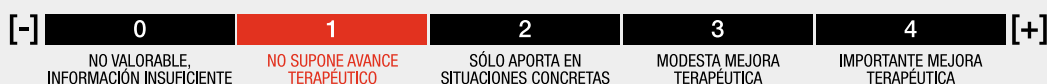


02/2007

Insulina Detemir (Levemir®)

Ninguna ventaja en cuanto a eficacia y seguridad frente a insulina NPH



La insulina detemir es un nuevo análogo de la insulina humana comercializada recientemente para el tratamiento de la diabetes mellitus. Presenta una absorción lenta y una acción prolongada. Debe administrarse por vía subcutánea una o dos veces al día según las necesidades del paciente, ajustando las dosis individualmente.

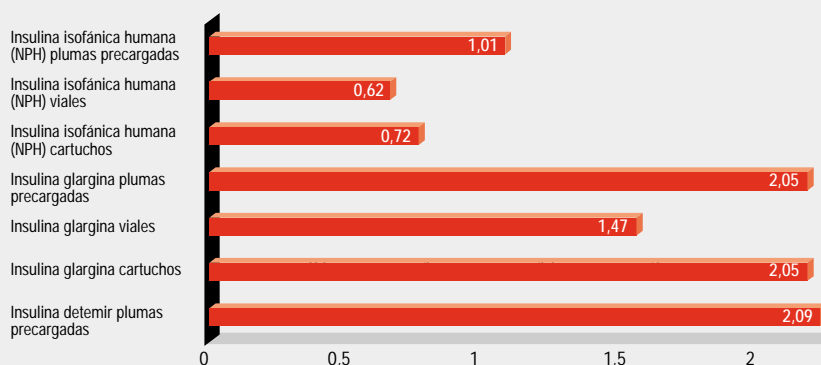
Los estudios comparativos frente a insulina isofánica (NPH), casi todos de no inferioridad, han mostrado una reducción de los niveles de HbA1c comparable en diabetes mellitus tipo 1. En diabetes mellitus tipo 2 las evidencias disponibles son más limitadas y no permiten establecer ninguna ventaja frente al tratamiento con insulina NPH. No se dispone de estudios comparativos frente a insulina glargina, primer análogo de acción prolongada disponible en España, y se desconoce su efecto sobre las complicaciones a largo plazo.

Su perfil de seguridad parece semejante al de insulina NPH. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos han sido los episodios de hipoglucemia y las reacciones en el punto de inyección. Sólo en las hipoglucemias nocturnas leves in-

sulina glargina mostró menor incidencia a la observada con NPH.

En resumen, los datos comparativos disponibles no permiten establecer para la insulina detemir ninguna ventaja en cuanto a eficacia o seguridad frente a insulina NPH.

Coste mensual del tratamiento (en euros)



Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la diabetes mellitus (DM)

Mecanismo de acción y farmacocinética

Es un análogo de insulina que se obtiene a partir de insulina humana, adicionando una cadena de ácido mirístico al grupo

amino de la lisina en posición 29 de la cadena B y, suprimiendo la treonina en la posición 30.

Su mecanismo de acción es semejante al de la insulina humana, estimulando la captación periférica de glucosa, especialmente por parte del músculo esquelético y el tejido adiposo. También inhibe la gluconeogénesis hepática y la lipólisis^{1,2}.

Su biodisponibilidad se sitúa en torno al 60% y su efecto hipoglucemiante se prolonga durante 14 horas aproximadamente, alcanzándose el efecto máximo a las 3-4 horas tras su administración subcutánea¹. Presenta gran afinidad por la albúmina tisular y plasmática, lo que condiciona una absorción lenta y una acción prolongada². Su solubilidad a pH fisiológico

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

gico produce una mayor variabilidad en su absorción que para otras insulinas.

Forma de administración

Se utiliza como insulina basal en combinación con insulina de acción rápida antes de las comidas¹. Debe administrarse por vía subcutánea una o dos veces al día según las necesidades del paciente ajustando las dosis individualmente. De hecho, la mayoría de pacientes incluidos en ensayos clínicos han sido tratados con una pauta de dos administraciones diarias².

Eficacia clínica

Hasta la fecha no se han publicado ensayos clínicos comparativos frente a otros análogos de insulina de acción prolongada, y tampoco se conoce su efecto sobre las complicaciones a largo plazo de la DM. Las evidencias comparativas disponibles han evaluado la eficacia y seguridad de la insulina detemir frente a la insulina isofánica (NPH), considerada la insulina de referencia para el aporte basal, ambas asociadas a insulina de acción rápida antes de las comidas. La mayoría de los estudios publicados se han realizado en pacientes con DM1³⁻¹⁰, disponiéndose tan solo dos ensayos clínicos en DM2^{11,12}. Todos los estudios han sido multicéntricos, aleatorizados, con diseño de grupos paralelos, y abiertos, al ser estas dos insulinas fácilmente distinguibles por su aspecto. En su mayoría son estudios de no inferioridad, siendo la variable principal de eficacia la reducción de los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada (HbA1c); utilizándose como variables secundarias la glucemia basal, la incidencia de episodios de hipoglucemia y las variaciones de peso.

Se dispone de dos pequeños estudios farmacodinámicos, que aportan escasa evidencia. En el primero de ellos, de metodología cuestionable, se observó efecto hipoglucemiante y duración de éste, similar para insulina detemir e insulina NPH¹³. En el otro, la insulina detemir mostró una variabilidad intrapersonal significativamente menor que insulina NPH e insulina glargina en cuanto a características farmacocinéticas y acción farmacodinámica¹⁴.

En DM1, las diferencias en los valores de HbA1c a favor de insulina detemir tan solo fueron significativas en uno de los estudios (7,88 % frente a 8,11% p<0,001) en el que el grupo tratado con insulina

detemir recibía también insulina aspart, mientras que el otro grupo recibía insulina NPH e insulina regular humana, lo que dificulta la interpretación de los resultados⁷. En otro ensayo clínico⁶, se alcanzó significación estadística sólo tras la combinación de los resultados de los dos grupos de pacientes tratados con la insulina detemir (mañana y noche o cada 12 horas. Disminución en la HbA1c 0,18% p=0,027). En el resto de los ensayos, la insulina detemir mostró una eficacia similar a la de NPH^{3,5,6,8-10}. En varios de los estudios, los niveles de glucemia fueron significativamente más uniformes en los pacientes tratados con la insulina detemir frente a la insulina NPH^{3,5-8}. Sólo tres de los estudios realizados^{5,6,8} han utilizado la presentación comercializada (100 U/ml)¹⁵.

Dos estudios realizados en pacientes con DM2 muestran una eficacia de la insulina detemir "no inferior" a la de insulina NPH (diferencia en la HbA1c a las 26 semanas)^{11,12}. Sin embargo, en otros estudios no publicados de modo completo, pero incluidos en el dossier de evaluación de la Agencia Europea de Medicamentos, la insulina detemir se mostró menos eficaz que NPH tanto en monoterapia como asociada a antidiabéticos orales, no pudiendo descartar que sea inferior a NPH¹⁵.

Seguridad, reacciones adversas

El perfil de seguridad de la insulina detemir parece comparable al observado con NPH. Así, las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos han sido los episodios de hipoglucemia y las reacciones en el punto de inyección¹. En la mayoría de los estudios la incidencia de episodios hipoglucémicos fue discretamente menor en el grupo tratado con insulina detemir que el observado con insulina NPH^{3,4,6,10,9,12}; si bien, esta diferencia fue significativa sólo en los episodios nocturnos leves en pacientes con DM1¹⁵. Las reacciones en el punto de inyección (enrojecimiento, hinchazón, escozor, etc.) se observaron más frecuentemente con insulina detemir que con NPH, si bien, generalmente son transitorias y suelen desaparecer al continuar el tratamiento^{1,2,4}. La insulina detemir produjo menor incremento de peso (0,51Kg frente a 1,13Kg p=0,038) que el observado con NPH⁴⁻¹². Con menor frecuencia se han observado otros efectos adversos tales como lipodistrofia, edema, reacciones alérgicas, altera-

ciones de la visión; y raramente, algunos casos de neuropatía periférica^{1,2}.

Lugar en la terapéutica

En España se encontraban disponibles con anterioridad a la aparición de la insulina detemir la insulina NPH, de duración de acción intermedia, así como la insulina glargina, primer análogo de insulina humana de acción prolongada comercializado en España¹⁶. La insulina NPH se considera habitualmente la insulina de elección como tratamiento basal de la DM1¹⁷, y de la DM2 cuando no se controla adecuadamente la glucemia con antidiabéticos orales¹⁸. La insulina glargina se ha propuesto como alternativa a NPH en aquellos pacientes en los que los episodios de hipoglucemia nocturna, o hiperglucemia matutina, no puedan corregirse tras modificar la pauta de NPH^{17,19}.

Las evidencias comparativas disponibles realizadas con insulina detemir frente a NPH en pacientes con DM2 son limitadas y no permiten establecer ventajas en cuanto a eficacia ni en términos de seguridad^{11,12,15}. En el tratamiento de DM1 los resultados de los estudios permiten deducir una eficacia comparable a la de NPH en cuanto a la reducción de HbA1c, consiguiendo un control más uniforme de la glucemia^{3,6-8}, con menor incidencia de las hipoglucemias nocturnas leves, pero sin diferencias significativas en las graves ni en el total^{3-8,10}. A la vista de los datos disponibles, no parece que insulina detemir presente ventajas en cuanto a eficacia o seguridad frente a insulina NPH en el tratamiento basal de la DM. Se desconocen los datos a largo plazo en cuanto a las complicaciones micro o macrovasculares. Sería conveniente que, en el futuro, pudiera disponerse de datos comparativos frente a insulina glargina, que podría considerarse como su comparador natural.

Presentación

Levemir flexpen® (Novo Nordisk). 5 plumas precargadas 3ml, 100u/ml, 78,52 euros. Con receta médica.

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre la insulina detemir, disponible en: <http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/Inicio.htm>

INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Gorriacho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal