

Efectividad de los nuevos análogos de insulina.

Revisión sistemática de la literatura y evaluación económica.

Effectivity of new insulin analogs. A Systematic Review of the Literature and economic assessment. *Abstract.*

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2008

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

AETSA 2006/22



Efectividad de los nuevos análogos de insulina

Revisión sistemática de la literatura
y evaluación económica

Effectivity of new insulin analogs
A Systematic Review of the Literature
and economic assessment. *Abstract*

Pascual de la Pisa, B.

Efectividad de los nuevos análogos de insulina. Revisión sistemática de la literatura y evaluación económica. Beatriz Pascual de la Pisa, Elisa Hernández Torres, Patricia Lacampa Arechavaleta, María Natividad Moya Garrido. -Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008.

104 p.; 24 cm.

1. Insulina/análogos & derivados 2. Efectividad. I. Hernández Torres, E II. Lacampa Arechavaleta, P, III. Moya Garrido MN IV. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias V. España. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Autores: Beatriz Pascual de la Pisa^a, Elisa Hernández Torres^b, Patricia Lacampa Arechavaleta^b y María Natividad Moya Garrido^b.

a: Revisión sistemática de la Literatura, b: Evaluación económica.

Dirección Técnica: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n.

Edificio RENTA SEVILLA, 2^a planta.

41020 Sevilla

España – Spain

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía.

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.

© de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN: 978-84-96990-16-6

NIPO: 354-07-058-2

Depósito Legal: SE-2138-08

Imprime: Egea Impresores, Sevilla.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Efectividad de los nuevos análogos de insulina

Revisión sistemática de la literatura y evaluación económica

Effectivity of new insulin analogs. A Systematic Review of the Literature and economic assessment. *Abstract*

Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Índice de tablas	11
Índice de figuras	12
Abreviaturas	13
Resumen ejecutivo	15
Abstract	19
Introducción	23
Objetivos	27
Material y métodos	29
1. Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia	29
2. Resultados de la búsqueda	30
3. Criterios de inclusión de los estudios	31
4. Evaluación crítica de los estudios seleccionados	33
5. Extracción de datos y resultados	33
6. Síntesis de los resultados	33
Resultados	35
1. Resultados sobre la revisión sistemática de la efectividad de los análogos de acción rápida de la insulina versus insulina humana	35
2. Resultados sobre la revisión sistemática de la efectividad de la glargina versus la insulina NPH	39
3. Resultados sobre la revisión sistemática de la efectividad del detemir versus la insulina NPH	47
Evaluación Económica	57
Metodología de la evaluación económica	58
Diseño	58
Población de estudio	59
Costes	59
Efectividad	61
Coste efectividad	62
Análisis de sensibilidad	62

Resultados de la evaluación económica	62
1. Costes	62
2. Efectividad	62
3. Coste efectividad	64
4. Análisis de sensibilidad de los resultados	69
Conclusiones y limitaciones de la evaluación económica	77
Discusión	79
Sobre la efectividad de los análogos de acción rápida de la insulina	80
Sobre la efectividad de la insulina de acción lenta glargina	81
Sobre la efectividad de la insulina de acción lenta detemir	85
Conclusiones	87
Recomendaciones	91
Referencias	93
Anexo 1. Estrategia de búsqueda de análogos de acción rápida frente a insulina humana regular	99
Anexo 2. Estrategia de búsqueda de glargina frente a insulina NPH	101
Anexo 3. Estrategia de búsqueda de detemir frente a insulina NPH	103

Índice de tablas

Tabla 1. Características farmacocinéticas de los análogos de insulina	24
Tabla 2. Causas de la exclusión de los artículos	36
Tabla 3. Causas de la exclusión de los artículos	40
Tabla 4. Definición de la variable resultado episodio hipoglucémico nocturno	42
Tabla 5. Causas de la exclusión de los artículos	48
Tabla 6. Definición de hipoglucemia en los estudios incluidos	50
Tabla 7. Estrategias de comparación utilizadas en la evaluación económica	58
Tabla 8. Relación de costes unitarios empleados en el análisis	60
Tabla 9. Niveles de HbA1c antes y después del tratamiento con análogos de insulina de acción lenta o con insulina NPH	61
Tabla 10. Niveles de HbA1c antes y después del tratamiento con análogos de insulina de acción rápida o con insulina IRH	61
Tabla 11. Coste anual de tratamiento de la diabetes según insulina usada	63
Tabla 12. Efectividad del tratamiento según tipo de diabetes e insulina	63
Tabla 13. Análisis coste efectividad del tratamiento de DM1 con análogos de insulinas de acción lenta	64
Tabla 14. Análisis coste efectividad del tratamiento de DM1 con análogos de insulinas de acción rápida	65
Tabla 15. Análisis coste efectividad del tratamiento de DM2 con análogos de insulinas de acción lenta	67
Tabla 16. Análisis coste efectividad del tratamiento de DM2 con análogos de insulinas de acción rápida	68
Tabla 17. Análisis de sensibilidad umbral	70

Índice de figuras

Gráfico 1. Plano coste efectividad de las opciones de tratamiento de la DM1 con análogos de insulina de acción lenta	65
Gráfico 2. Plano coste efectividad de las opciones de tratamiento de la DM1 con análogos de insulina de acción rápida	66
Gráfico 3. Plano coste efectividad de las opciones de tratamiento de la DM2 con análogos de insulina de acción lenta	67
Gráfico 4. Plano coste efectividad de las opciones de tratamiento de la DM2 con análogos de insulina de acción rápida	69
Gráfico 5. Análisis de sensibilidad de la efectividad de las insulinas de acción lenta en DM1	73
Gráfico 6. Análisis de sensibilidad de la efectividad de las insulinas de acción rápida en DM1	74
Gráfico 7. Análisis de sensibilidad de la efectividad de las insulinas de acción lenta en DM2	75
Gráfico 8. Análisis de sensibilidad de la efectividad de las insulinas de acción rápida en DM2	76

Abreviaturas

CADIME	Centro de Documentación e Información de Medicamentos
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial.
DDD	Dosis Diaria Definida.
DM	Diabetes Mellitus.
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1.
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2.
FBG	Determinación de glucosa en sangre en ayunas.
FNT	Ficha de Novedad Terapéutica.
HbA1c	Hemoglobina glucosilada.
IRH	Insulina Regular Humana.
NPH	Neutral Protamide Hagedorn (insulina isofánica).
UI	Unidades de Insulina
UKPDS	United Kingdom Prospective Study.
ACE	Análisis coste efectividad
CE	Coste efectividad
GC	Glucosa capilar
RCE	Ratio coste efectividad
RCEI	Ratio coste efectividad incremental

Resumen ejecutivo

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que afecta a gran número de personas, representando un problema personal y de salud pública de enormes proporciones. Es causa de morbilidad elevada y mortalidad precoz.

El control glucémico basado en la reducción de la hemoglobina glucosilada ha mostrado un beneficio en la reducción de la progresión de complicaciones relacionadas con la diabetes.

Las herramientas terapéuticas de las que se disponen son la modificación de estilos de vida (dieta, ejercicio, abstención tabáquica), autoanálisis y tratamiento insulínico. En la última década se han diseñado análogos de la insulina mediante la modificación de su estructura original para obtener cambios en la absorción y mejorar su perfil, de esta forma contamos con análogos de acción rápida de la insulina (insulina lispro y aspart) y de acción lenta (glargina y detemir).

El objetivo de esta revisión es evaluar la efectividad de los análogos de insulina sobre el control metabólico y la presencia de complicaciones a corto (hipo e hiperglucemias) y a medio y largo plazo (afectación ocular, renal, cardiovascular, y de los pies). Asimismo se consideraran los efectos adversos y analizarán estudios de costes. La metodología utilizada es una revisión sistemática de la literatura.

En la evaluación de la efectividad de los análogos de acción rápida y de la glargina se partió de dos revisiones sistemáticas recientes (revisión Cochrane de Siebenhofer A et al y revisión sistemática de Warren E et al, respectivamente), ya que los objetivos de la mismas se ajustaban de forma adecuada a los planteados en la presente revisión y los criterios de selección de los estudios incluidos, eran coherentes a los objetivos propuestos y adecuados en la materia a estudio. Por ello se actualizó la búsqueda.

Se realizaron búsquedas en Medline y Embase y en la base CENTRAL de la Cochrane Library. No hubo limitación por idioma. La búsqueda sobre la efectividad de los análogos de acción rápida abarcó desde enero del 2004 hasta julio de 2006; en la revisión de la insulina glargina de enero de 2002 a octubre de 2006; en la revisión de detemir en Medline desde 1966 y el Embase desde 1999, hasta octubre de 2006.

Los criterios de inclusión de los estudios fueron definidos según:

- La población a estudio: sujetos con Diabetes Mellitus tipo 1 ó 2, diabetes gestacional o mujeres diabéticas embarazadas.
- La tecnología: comparación de los análogos de insulina basal o lenta (Glargina o Determir) frente a insulina NPH y análogos de acción rápida frente a insulina humana regular.

- Se incluyeron ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria y un periodo mínimo de seguimiento de 3 meses.
- Las variables resultados: medidas de resultados finales (mortalidad, morbilidad, calidad de vida, cumplimiento terapéutico y efectos adversos), resultados intermedios (control metabólico, factores de riesgo cardiovascular, cambios en las dosis de fármacos).

Los estudios que cumplieron los criterios de exclusión fueron valorados críticamente por dos investigadores mediante recomendaciones del Critical Appraisal Skills Programme (CASP) adaptadas a España (CASPe) y la escala de Jadad.

En cuanto a los resultados los dividimos en tres categorías:

1) Efectividad de los análogos de acción rápida de la insulina

La búsqueda localizó 194 artículos, de los que dos cumplían los criterios de selección. La calidad metodológica de los mismos fue deficiente. La población a estudio eran personas con diabetes tipo 1; el tiempo medio de seguimiento fue de 16 semanas y 36 meses; el fármaco a estudio fue insulina aspart e insulina aspart bifásica.

Los resultados obtenidos sobre el control de la HbA1c fueron contradictorios, ya que la tendencia de la HbA1c fue diferente: incremento en ambos grupos de tratamiento (significativamente menor en el grupo intervención) o disminución de forma comparable en ambos grupos de tratamientos.

La efectividad de la insulina aspart sobre el perfil lipídico fue semejante a la de la insulina regular humana; tampoco se observaron diferencias en los requerimientos insulínicos, ni en la incidencia de efectos adversos entre grupos de tratamientos.

La incidencia de episodios hipoglucémicos mayores e hipoglucemias nocturnas de cualquier severidad, fue similar en ambos grupos de tratamiento. Los resultados sobre la incidencia de episodios hipoglucémicos menores fue discordante: Home PD et al observaron que el riesgo relativo de presentar episodios de hipoglucemia menor fue superior en el grupo con insulina aspart, mientras que Mortensen H et al no observaron diferencias entre los grupos de comparación.

2) Efectividad de los análogos de acción lenta de la insulina: glargina.

La búsqueda localizó 148 artículos, de los que diez cumplían los criterios de selección. La calidad metodológica de los mismos fue en general deficiente por lo que se excluyeron tres artículos. La población a estudio eran personas con diabetes tipo 1 (un estudio) y diabetes tipo 2 (seis estudios); en estos últimos se observó variabilidad en los fármacos hipoglucemiantes coadyuvantes; el tiempo medio de seguimiento fue de 24 y 52 semanas. La definición de episodio hipoglucémico fue variable entre los estudios.

En diabetes tipo 1 se observó una disminución significativa de la HbA1c al año de seguimiento, en los sujetos en tratamiento con insulina glargina, respecto al situación basal (7,1%) y frente al grupo en tratamiento con insulina NPH. La incidencia de hipoglucemia leve fue inferior en el grupo intervención, así como la distribución horaria, con menos episodios diurnos y nocturnos frente al tratamiento con insulina NPH.

En la diabetes tipo 2 la insulina glargina tiene un efecto comparable a la insulina NPH en el control glucémico, el perfil lipídico, el peso corporal y los efectos adversos.

Los requerimientos insulínicos se incrementaron de forma comparable en los grupos tratados con glargina y con NPH, salvo en un estudio donde el incremento fue estadísticamente superior en el grupo tratado con glargina.

Los efectos adversos de la insulina glargina son similares a los que se observan con la insulina NPH. La hipoglucemias y las reacciones en el lugar de la inyección, fueron los más frecuentes. La incidencia global de hipoglucemias mostró resultados contradictorios entre grupos; la incidencia de hipoglucemias sintomáticas fueron inferiores con insulina glargina; se observó una baja incidencia de hipoglucemia severa aunque comparable entre la glargina y NPH; la incidencia de hipoglucemia nocturna fue inferior con la glargina.

3) Efectividad de los análogos de acción lenta de la insulina: detemir.

La búsqueda localizó 51 artículos, de los que nueve cumplían los criterios de selección. La calidad metodológica de los mismos fue en general deficiente por lo que se excluyeron cinco artículos. La población a estudio eran personas con diabetes tipo 1 (tres estudios) y diabetes tipo 2 (un estudio); el tiempo medio de

seguimiento fue de 16 y 26 semanas; la definición de episodio hipoglucémico fue variable entre los estudios.

En diabetes tipo 1, la media de glucemia basal venosa, capilar y de los perfiles de automonitorización de glucemia capilar, disminuyó respecto a los tratados con insulina NPH, aunque sin repercusión sobre los niveles de HbA1c. No se observaron diferencias entre los grupos para los requerimientos insulínicos, el perfil y severidad de los efectos adversos y la incidencia de hipoglucemia menor y mayor; la incidencia de hipoglucemia nocturna fue inferior en los grupos con detemir.

En diabetes tipo 2, el detemir muestra una eficacia similar a la NPH en la mejoría de control metabólico; los requerimientos insulínicos se incrementaron de forma significativa en el grupo con detemir; el perfil de efectos adversos y su severidad fue comparable a la NPH; la reacción en el lugar de la inyección fue más frecuente en los sujetos tratados con detemir; la incidencia de hipoglucemias de cualquier tipo fue estadísticamente inferior en los grupos tratados con el detemir.

A modo de conclusiones la presente revisión sobre la efectividad de los análogos de la insulina ha detectado un escaso número de estudios, que permitan establecer conclusiones sobre la significación clínica de los resultados.

No se han encontrado estudios diseñados para evaluar el efecto de los análogos de la insulina (de acción rápida y lenta) en mortalidad, complicaciones crónicas de la diabetes, modificaciones en el número de ingresos hospitalarios, calidad de vida y cumplimiento terapéutico, así como la eficacia y seguridad en mujeres diabéticas embarazadas o con diabetes gestacional y sus hijos.

La calidad metodológica de los estudios ha sido baja, principalmente por la ausencia de enmascaramiento en pacientes y clínicos.

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic disease that affects a great number of people, depicting a huge personal and public health problem. It provokes high morbidity and early mortality.

The glycemic control based on reducing glycosylated hemoglobin has proved to be beneficial to reduce the progression of diabetes-related complications.

The therapeutic tools available are: change in lifestyle (diet, exercise, abstention from smoking), self-monitoring and insulin treatment. In the last decade, there have been designed insulin analogues by modifying its original structure in order to obtain changes in absorption and improve its profile. Hence we have fast-acting insulin analogues (insulin lispro and aspart) and long-acting ones (glargine and detemir).

The aim of this review is to assess the effectiveness of insulin analogues over metabolic control, and the presence of complications at short- (hypo- and hyperglycemias), medium- and long-term (eye, kidney, cardiovascular, and feet affectation). Likewise, the adverse effects will be considered and the studies on costs will be analysed. The methodology employed is a systematic review of literature.

We started from two recent systematic reviews (the Cochrane review of Siebenhofer A et al and the systematic review of Warren E et al) for the assessment of the effectiveness of fast-acting analogues and glargine. The reason relied on the objectives of these systematic reviews met those planned in the present review appropriately, and the selection criteria of the included studies were coherent with the proposed aims and adequate to the topic to be studied. Hence, the search was updated.

Searches were run on Medline and Embase, as well as on the CENTRAL base of Cochrane Library. There were no language-related constraints. The search on the effectiveness of fast acting analogues covered from January 2004 to July 2006; the review on insulin glargine covered from January 2002 to October 2006, and the detemir review was run on Medline from 1966 and on Embase from 1999 till October 2006.

The inclusion criteria for the studies were defined according to:

- The population to be studied: subjects with type 1 or 2 Diabetes Mellitus, gestational diabetes or pregnant, diabetic women.
- The technology: comparison between basal or extended insulin analogues (glargine o detemir) and NPH insulin, and between fast acting analogues and human regular insulin.

- Randomised, controlled, clinical trials were included as well as a minimum follow-up period of 3 months.
- The endpoints: final variables results (mortality, morbidity, quality of life, therapeutic compliance, and adverse effects), intermediate results (metabolic control, cardiovascular risk factors, changes in drug dosing).

The studies meeting the exclusion criteria were critically assessed by two researchers through the Critical Appraisal Skills Programme (CASP) recommendations and Jadad scale. CASP recommendations were adjusted to Spain (CASPe).

As regards to results, we grouped them together in three categories:

1) Effectiveness of fast acting insulin analogues

The search located 194 papers, out of which two met the selection criteria. The quality of their methodology was deficient. The population to be studied was composed of people with type 1 diabetes. The average follow-up period was 16 weeks and 36 months. The drug to be studied was insulin aspart and two-phase insulin aspart.

The results from HbA1c control were found to be contradictory. Thus HbA1c tendency was different: increase in both treatment groups (significantly lower in the intervention group) or decrease in both treatment groups in a comparable way.

The effectiveness of insulin aspart over the lipid profile was similar to that of the human regular insulin. Moreover no difference was found between the treatment groups either in insulin requirements or in the incidence of adverse effects.

The incidence of major hypoglycemic episodes and nocturnal hypoglycemia of any seriousness was similar in both treatment groups. The results on minor hypoglycaemic episode incidence clashed. Home PD et al observed that the relative risk to present minor hypoglycaemia episodes was superior in the group with insulin aspart, while Mortensen H et al did not find any difference between the comparison groups.

2) Effectiveness of long acting insulin analogues: glargine

The search found 148 papers. 10 of them met the selection criteria. Their methodological quality was deficient, generally speaking, so that three papers were excluded. The population to be studied included people with type 1 diabetes (a study)

and type 2 diabetes (six studies). In the latter, it was observed: great variability in coadjuvant hypoglycemic drugs; the average time of follow-up was 24 and 52 weeks. The definition for hypoglycemic episode varied across the studies.

In type 1 diabetes, it was observed a significant reduction in HbA1c at a year follow-up in those subjects treated with insulin glargine with respect to basal situation (7.1%) and as opposed to the group treated with insulin NPH. The incidence of mild hypoglycaemia was lower in the intervention group. Likewise time distribution showed less diurnal and nocturnal episodes than the intervention group as opposed to the treatment with insulin NPH.

In type 2 diabetes, insulin glargine has an effect comparable to insulin NPH in the glycemic control, lipid profile, weight, and adverse effects.

Insulin requirements increased comparably in those groups that had been treated with glargine and NPH, except for a study which reported the increase was statistically superior in the group treated with glargine.

The adverse effects of insulin glargine are similar to those observed with insulin NPH. Hypoglycemia and reactions at the injection point were the most frequent ones. The overall incidence of hypoglycemia showed contradictory results across groups. The incidence of symptomatic hypoglycemia was lower with insulin glargine. It was observed low incidence of severe hypoglycemia, although it was comparable to glargine and NPH. The incidence of nocturnal hypoglycemia was lower with glargine.

3) Effectiveness of long acting insulin analogue: detemir

The search located 51 papers. Nine of them met the selection criteria. The methodological quality was mostly deficient, so that five papers were excluded. The population to be studied was composed of people with type 1 diabetes (three studies) and type 2 diabetes (one study). The average follow-up time was 16 and 26 weeks. The definition for hypoglycemic episode varied across studies.

In type 1 diabetes, the median of venous basal, capillary blood glucose, and self-monitoring profiles of capillary blood glucose decreased with respects to those treated with insulin NPH, albeit there was no impact on HbA1c levels. No differences were found among the groups for insulin requirements, the profile and seriousness of the adverse effects, and the incidence of minor and major hypoglycaemia, the incidence of any kind of hypoglycaemia was statistically lower in those groups treated with detemir.

In type 2 diabetes, detemir shows its efficacy is similar to NPH in improving metabolic control. Insulin requirements increased significantly in detemir group. The profile of adverse effects and its seriousness was comparable to NPH. The

reaction at the point of injection was more frequent in subjects that had been treated with detemir. The incidence of hypoglycemia of any kind was statistically lower in the groups that had been treated with detemir.

To conclude with, this review on the effectiveness of insulin analogues has detected a scarce number of studies that allow drawing any conclusion on the clinical significance of the results.

No studies have been found that were designed to assess the effect of insulin analogues (of rapid and long acting) in mortality, in chronic complications of diabetes, changes in the number of hospital admissions, quality of life, therapeutic compliance, as well as efficacy and safety in pregnant, diabetic women or with gestational diabetes and their children.

The methodological quality of the studies was low, mainly because of no-blinding in patients and clinicians.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que afecta a gran número de personas, representando un problema personal y de salud pública de enormes proporciones. Su prevalencia se sitúa en nuestro ámbito en torno al 6% de la población^{1,2}, y se estima que esta cifra va en aumento, en parte por el envejecimiento de la población, en parte por los hábitos de vida no saludables^{3, 4}.

Es causa de morbilidad elevada y mortalidad precoz⁵. Afecta a muchos sistemas del organismo repercutiendo no sólo en la duración sino también en la calidad de vida de los pacientes. Aún no se conoce la cura de esta enfermedad, aunque hoy tenemos las pruebas de que es posible la prevención de sus complicaciones. Pero a pesar de los importantes avances terapéuticos que se han producido de los últimos años, todavía estamos lejos de obtener resultados óptimos, muchos pacientes con diabetes tienen mal control glucémico, con factores de riesgo cardiovascular no reconocidos o infratratados, y frecuentemente no están recibiendo los cuidados pertinentes⁶.

La definición de los objetivos glucémicos individuales debe tener en cuenta las conclusiones extraídas de los estudios clínicos prospectivos y aleatorizados, en particular el Estudio Clínico sobre el Control de la Diabetes y de sus Complicaciones “Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT)⁷. Se demostró, que en los pacientes con diabetes de tipo 1 el riesgo del desarrollo o progresión de retinopatía, nefropatía o neuropatía se reducía en un 50-75% mediante tratamientos intensivos en comparación con los tratamientos convencionales. Estos beneficios fueron observados con un valor medio de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 7,2%, en comparación con el valor de 9,0% en los grupos tratados de forma convencional. La reducción en el riesgo de estas complicaciones estuvieron correlacionadas de forma continua, con la reducción de la HbA1c conseguida con el tratamiento intensivo. Esta relación implicó que la casi normalización de los niveles de glucosa en sangre podían prevenir las complicaciones⁸.

La finalidad deseada del control glucémico en la diabetes de tipo 1 es reducir la HbA1c (o una medida equivalente representativa de la glucemia crónica), para conseguir la máxima prevención de las complicaciones relacionadas con la diabetes, siempre y cuando se tenga en cuenta la seguridad del paciente. Las herramientas terapéuticas de las que se disponen son la modificación de estilos de vida (dieta, ejercicio, abstinencia tabáquica), autoanálisis y tratamiento insulínico⁹.

En el caso de la diabetes tipo 2 (DM2), el estudio clínico más extenso y de mayor duración es el estudio prospectivo sobre Diabetes del Reino Unido “United Kingdom Prospective Diabetes Study” (UKPDS)¹⁰. Este demostró de forma concluyente que la mejora del control de la glucemia en estos pacientes reducía el riesgo de desarrollar retinopatía, nefropatía y que posiblemente reducía también la neuropatía¹¹.

El tratamiento de la DM2 debe hacer hincapié en prevenir los factores de riesgo cardiovascular de la mano de la dieta, el ejercicio, la reducción del peso cuando esté indicada y el uso de antidiabéticos orales y /o insulina^{12, 13}.

Las insulinas empleadas hasta ahora son de origen humano y se clasifican en función de la duración de la acción:

- Insulina de acción intermedia: La insulina isófana NPH (Neutral Protamine Hagedorn) un preparado que pertenece al grupo de las insulinas de acción intermedia, la cual comienza su efecto metabólico entre 2 y 4 h, alcanza su pico máximo de acción entre 8-14 h y tiene una duración máxima de 20-24 h. Por su pico máximo se considera ideal para utilizarla en 2 dosis diarias (mañana y noche).
- Insulina de acción prolongada o ultralenta: llega al torrente sanguíneo después de transcurridas 6 a 10 horas de la aplicación de la inyección y, generalmente es efectiva durante un período de 20 a 24 horas.
- Insulina de acción rápida: deben inyectarse unos 20-30 minutos antes de las comidas.

En la última década se han diseñado análogos de insulina mediante la modificación de su estructura original para obtener cambios en la absorción que mejoran su perfil (tabla 1).

Tabla 1. Características farmacocinéticas de los análogos de insulina			
Tipo de insulina	Inicio de acción	Pico Máximo	Duración
Rápidas			
Regular(Astrapid®)	30-60 min	2-3 h	8-10 h
Aspart(Novorapid®)	5-15 min	30-90 min	4-6 h
Lispro(Humalog®)	5-15 min	30-90 min	4-6 h
Retardadas			
NPH(Insulinatard®)	2-4 h	4-10 h	12-18 h
Glargina(Lantus®)	1-2 h	Ninguno	20-24 h
Determir(Levemir®)	1-2h	Ninguno	12-20 h

Los análogos de acción rápida imitan mejor la secreción fisiológica del páncreas normal, y reproducen mejor el ritmo de secreción en bolo para el control de la glucemia postprandial y con menor riesgo para las hipoglucemias. Los análogos

comercializados de acción Rápida son la insulina Lispro (Humalog®) y la insulina Aspart (NovoRapid®). Ambas tienen un inicio de acción a los 5-15 minutos, un pico máximo a los 30-90 minutos y una duración de entre 4 y 6 horas, por lo que el paciente puede acortar el tiempo entre la administración y la ingesta de alimentos. Su eliminación parece ser similar a la de la insulina humana regular. La incidencia global de hipoglucemias observadas parece ser similar a las observadas con insulinas regulares humanas, aunque hay cierto beneficio para las hipoglucemias nocturnas y severas¹⁴.

La insulina glargina (Lantus®) es reciente en el mercado español (finales de 2003) así como la insulina detemir (Levemir®) en el mercado desde 2005. Ambas son análogos de la insulina de acción larga resultante de técnicas de recombinación genética¹⁵. Inician su acción entre 1 y 2 horas, presentando una curva de acción plana y una absorción menos variable. Ambas parecen ser igual de eficaces que la NPH en cuanto al descenso de la hemoglobina glucosilada. La glargina tiene una duración de 20 a 24 horas, por lo que puede administrarse en dosis única diaria. Tiene un perfil de absorción homogéneo, sin “picos”, a diferencia de la insulina NPH. Esto permite que con esta insulina como basal (añadiendo las inyecciones de insulina rápida o “ultrarrápida” antes de las comidas) se haya observado menos hipoglucemias (sobre todo nocturnas) y una reducción en los niveles de glucosa en ayunas. El detemir tiene una menor duración que oscila entre 12 y 20 horas^{16, 17}.

Algunos estudios refieren pocos beneficios en la mayoría de los pacientes con DM2^{18, 19} pudiendo ser útiles en personas más jóvenes y en los que las hiperglucemias posprandiales o las hipoglucemias dificultan su optimización metabólica. Los análogos de acción lenta aportan la ventaja de la dosis única y el menor riesgo de hipoglucemias, facilitando la estabilización del control glucémico.

En la DM1, se ha observado un descenso de la hemoglobina glucosilada estadísticamente significativo cuando se administran análogos de acción rápida. Con análogos de acción lenta parece que pueden aparecer menos episodios de hipoglucemia nocturnas y menos oscilaciones glucémicas²⁰.

Objetivos

1. Evaluar la efectividad de los análogos de insulina de acción rápida (lispro y aspart) sobre el control metabólico y la presencia de complicaciones a corto (hipo e hiperglucemias) y a medio y largo plazo (afectación ocular, renal, cardiovascular, y de los pies) así como los efectos adversos.
2. Evaluar la efectividad de los análogos de insulina de acción lenta, glargina (2a) y detemir (2b) sobre el control metabólico, la presencia de complicaciones a corto (hipo e hiperglucemias) y a medio y largo plazo (afectación ocular, renal, cardiovascular y de los pies) así como los efectos adversos.

Conjuntamente se realiza un análisis coste efectividad para valorar la eficiencia de estas opciones terapéuticas desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud.

Material y métodos

Para los objetivos 1 y 2a el punto de partida fueron dos revisiones sistemáticas recientes, ya que los objetivos de las mismas se ajustaban de forma adecuada a los planteados en la presente revisión y los criterios de selección de los estudios incluidos, eran coherentes a los objetivos propuestos y adecuados en la materia a estudio.

Para el objetivo 1 partimos de la revisión Cochrane de Siebenhofer et al²¹ tras ser sometida de forma satisfactoria a los criterios de evaluación crítica de Oxman et al²². Consideramos adecuado actualizar la búsqueda bibliográfica a partir de enero del 2004 y dar respuesta a aquellas cuestiones que no habían sido valoradas o se habían expuesto con limitaciones, ya que los estudios encontrados presentaban deficiencias metodológicas y un escaso periodo de seguimiento.

Para el objetivo 2a partimos de la revisión sistemática de Warren et al²³ tras ser sometida de forma satisfactoria a los criterios de evaluación crítica de Oxman et al²². Mencionar que en la población a estudio los autores no incluyeron mujeres con Diabetes Gestacional o embarazadas con Diabetes Pregestacional y que se seleccionaron ensayos clínicos controlados con una duración de tratamiento con insulina glargina de, al menos, 4 semanas. Consideramos adecuado actualizar la búsqueda bibliográfica a partir de enero de 2002 y dar respuesta a aquellas cuestiones que no habían sido valoradas o se habían expuesto con limitaciones.

Para el objetivo 2b realizó una revisión sistemática de la literatura para el estudio de la efectividad del detemir frente a insulina NPH.

La evaluación económica consistió en un análisis coste-efectividad de cada una de las opciones de tratamiento para valorar la eficiencia de estos análogos de insulina.

1. Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia

En primer lugar se realizó una búsqueda para localizar informes de agencias de evaluación, guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas, para lo que se utilizaron las siguientes fuentes de información:

- Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA).
- Cochrane Library (2006, Issue 2).
- National Guideline Clearinghouse.
- Sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones internacionales y proveedores que elaboran informes para sus sistemas sanitarios, como Blue Cross and Blue Shield Association-Technology Evaluation Center, Institute for Clinical Evaluative Services (ICES),

Medical Advisory Secretariat (MAS), National Institute of Clinical Excellence (NICE), y otros.

Además, con el objeto de localizar documentos de consenso que tuvieran en cuenta la evidencia científica disponible, se revisaron las páginas web de las sociedades científicas nacionales e internacionales.

Con la finalidad de localizar estudios primarios se realizaron búsquedas en Medline y Embase, así como en la base CENTRAL, de la Cochrane Library, para localizar ensayos clínicos.

En estas búsquedas no hubo limitación por idioma y se abarcó hasta el 31 de julio de 2006 para los análogos de acción rápida, hasta el 5 de octubre de 2006 en el caso de la insulina glargina y hasta el 8 de octubre de 2006 en el detemir. La estrategia de búsqueda en Embase del Detemir fue realizada desde el año 1999.

2. Resultados de la búsqueda

Objetivo 1

De la búsqueda inicial (anexo 1) se localizaron 277 referencias: 164 referencias de Medline y 113 de Embase. Al eliminar los duplicados obtuvimos un total de 194 referencias.

Objetivo 2a

De la búsqueda inicial (anexo 2) se localizaron 217 referencias: 120 referencias de Medline y 97 de Embase. Al eliminar los duplicados obtuvimos un total de 148 referencias.

Objetivo 2b

De la búsqueda inicial (anexo 3) se localizaron 84 referencias: 45 referencias de Medline y 39 de Embase. Al eliminar los duplicados obtuvimos un total de 51 referencias.

3. Criterios de inclusión de los estudios

Para la selección de los estudios se definieron los siguientes criterios de inclusión aplicados a la lectura del resumen del artículo o al texto completo, en los casos que el resumen ofreciera duda o careciera de la información solicitada.

Características de los sujetos

Se consideraron artículos cuya población a estudio fueran adultos diagnosticados de Diabetes Mellitus tipo 1 ó 2, diabetes gestacional o mujeres diabéticas embarazadas, independientemente de la etnia, del sexo y el ámbito de estudio (atención primaria u hospitalaria).

Se excluyeron aquellos estudios basados en personas con Diabetes Secundaria y Diabetes tipo MODY.

Se requirió homogeneidad en los grupos a estudio en la comorbilidad, años de evolución de la enfermedad, cointervenciones (estilos de vida), situación clínica y metabólica inicial.

Fueron considerados los cambios sobre la clasificación y los criterios diagnósticos de esta enfermedad en los últimos años, ya que el diagnóstico puede haberse establecido con diferentes recomendaciones (NDDG 1979, WHO 1980, WHO 1985, ADA 1997, ADA 1999, WHO 1999), y esto podría conllevar una variabilidad significativa en los pacientes incluidos en los distintos estudios.

Tecnología

Se incluyeron estudios cuyo objeto fuera la comparación de los análogos de insulina basal o lenta (glargina o detemir) frente a insulina NPH y análogos de acción rápida frente a insulina humana regular.

Se consideró que los fármacos a comparación se utilizaran en monoterapia, en asociación con antidiabéticos orales, insulina basal o de acción rápida, según los casos, siempre que el tratamiento adicional se administrara de forma similar en ambos grupos a estudio.

Sólo se consideró la administración de insulina mediante bomba de infusión continua para la comparación de análogos de acción rápida frente insulina humana regular.

Se excluyeron aquellos estudios con una duración del tratamiento inferior a 3 meses o que utilizaran insulina inhalada.

Metodología

Se incluyeron ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria y un periodo mínimo de seguimiento de 3 meses, desde el inicio de la intervención con o sin enmascaramiento y que realizaran descripción de las pérdidas y análisis por intención de tratar.

Resultados

Para el objetivo 1 se consideraron aquellas medidas de resultados relacionadas con mortalidad, efectos adversos, perfil de seguridad en embarazadas y neonatos.

Para el objetivo 2a y 2b se valoraron medidas de resultado intermedio y final (expuestas a continuación), así como la efectividad y eficacia en mujeres con diabetes gestacional y embarazadas con diabetes pregestacional.

Resultados intermedios valorados:

- Control metabólico:
 - Hemoglobina glucosilada: aumento o disminución del valor en sangre.
 - Glucemia basal: aumento o disminución del valor en plasma y/o capilar.
 - Glucemia posprandial: aumento o disminución del valor en plasma y/o capilar.
- Factores de riesgo cardiovascular: modificaciones en perfil lipídico (Colesterol total, Colesterol LDL, Colesterol HDL y Triglicéridos en plasma).
- Modificación en la dosis de insulina basal y/o preprandial (lenta, intermedia y rápida).
- Modificación de la dosis de los antidiabéticos orales (en terapia combinada oral/insulina).
- Modificación en el número de inyecciones de insulina.

Resultados finales valorados:

- Mortalidad: incidencia de mortalidad.
- Complicaciones agudas de la diabetes:
 - Episodios de hipoglucemia: número de eventos, severidad y episodios nocturnos.
 - Episodios de cetoacidosis o coma hiperosmolar.
- Complicaciones crónicas de la diabetes: incidencia de eventos cardiovasculares, inicio o empeoramiento de complicaciones (retinopatía, neuropatía, nefropatía, angiopatía), disminución de úlceras, amputaciones.
- Modificaciones en el número de ingresos hospitalarios.

- Calidad de vida: presencia o no de cambios en la autopercepción de calidad de vida. Se tendrá en consideración la utilización de instrumentos validados.
- Número y gravedad de los efectos adversos: ganancia ponderal, reacciones locales, dolor a la inyección, cetoacidosis, carcinogénesis, efectos proliferativos.
- Cambios en el cumplimiento terapéutico.

Se tuvo en consideración la estandarización de las unidades de medida de cada variable resultado en ambos grupos.

4. Evaluación crítica de los estudios seleccionados

Se realizó una lectura y síntesis cualitativa, valorando la metodología empleada, los resultados obtenidos y las conclusiones.

Los artículos seleccionados a texto completo se evaluaron de forma crítica, para ello, se utilizaron las recomendaciones del Critical Appraisal Skills Programme (CASP) adaptadas por CASP España (CASPe)²⁴ y la escala de Jadad²⁵.

La evaluación crítica fue desarrollada por dos revisores, resolviéndose los desacuerdos por consenso de los mismos.

5. Extracción de datos y resultados

Los estudios incluidos tras la valoración crítica pasaron a fase de extracción de datos. Para ello se diseñó un cuestionario *ad hoc* donde se recogió la información sobre la tecnología, el seguimiento y los resultados de los estudios. Además se recogió información sobre los potenciales conflictos de interés. La extracción de la información fue realizada por un investigador.

6. Síntesis de los resultados

Se realizó una síntesis de forma cualitativa, ya que no se disponían de datos desagregados y no se pudo realizar un metanálisis.

Resultados

Los resultados de esta revisión se han estructurado en tres grandes grupos como si se tratara de tres revisiones sistemáticas que se agrupan en una conjunta. El primero recoge la efectividad de los análogos de acción rápida de la insulina frente a la insulina regular humana. El segundo grupo de resultados se refiere a la efectividad de la glargina frente a la insulina NPH y el tercer grupo de resultados se describe la efectividad del detemir frente a la insulina NPH.

Así mismo, en cada grupo de resultados se comenta tanto la selección (inclusión y exclusión) de las referencias encontradas como la valoración crítica y descripción de los estudios. Para cada caso se agrupan los resultados en función de si están referidos a diabetes tipo 1 ó 2 y con las distintas medidas de resultado propuestas (control metabólico y efectos adversos).

1. Resultados sobre la revisión sistemática de la efectividad de los análogos de acción rápida de la insulina versus insulina humana

1.1. Selección de artículos según criterios de inclusión

En una primera fase se eliminaron las referencias duplicadas detectadas en la búsqueda. Posteriormente se seleccionaron a través de los resúmenes, los artículos que podían cumplir los criterios de inclusión, revisando el texto completo en caso de duda.

De un total de 194 artículos fueron incluidos dos por cumplir los criterios de selección. El resto se excluyeron a partir de la información que aportaba el resumen o el título cuando no se localizó el resumen, y en los casos en los que no se había obtenido un juicio con la información anterior, tras la lectura del texto completo del artículo (tabla 2).

De los artículos excluidos mencionar que en uno de ellos el motivo fue presentar un tamaño muestral inferior a 50 sujetos²⁶: ensayo clínico cruzado donde evaluaban la eficacia y seguridad de la insulina lispro frente a insulina regular humana mediante bomba de infusión continua en 27 jóvenes con diabetes tipo 1.

De la búsqueda inicial sólo se localizaron tres estudios relacionados con la efectividad de los análogos de acción rápida de la insulina durante la gestación. Estos, fueron rechazados por no cumplir con los criterios de selección de artículos propuestos: un ensayo clínico controlado con insulina lispro que comparaba dos

Tabla 2. Causas de la exclusión de los artículos

Motivo principal de exclusión	Número
Artículos en los que no se disponía del resumen pero el título implicaba que era una actualización, revisión académica o sistemática	10
La población a estudio no constaba en el resumen, siendo excluidos por no cumplir los criterios de inclusión de la tecnología	10
La población a estudio no cumplía los criterios de inclusión requeridos	17
La tecnología no constaba en el resumen, siendo excluidos por no cumplir los criterios de inclusión del método	1
La tecnología a estudio no cumplía los criterios de inclusión requeridos	135
Duración del tratamiento inferior a 3 meses	11
Estudios que cumplían los criterios de inclusión de los sujetos, de la tecnología y del diseño, pero el tamaño muestral se consideró pequeño	1
La tecnología a estudio estaba definida de forma adecuada con un diseño diferente al ensayo clínico controlado	7

posologías diferentes (antes de las comidas versus inmediatamente después de las comidas)²⁷, un estudio de coste efectividad de bombas de infusión de insulina frente a la inyección de múltiples dosis de insulina²⁸ y una revisión sistemática²⁹.

1.2. Valoración crítica y descripción de los estudios

Se realizó la valoración crítica de los dos ensayos clínicos controlados incluidos mostrando una calidad metodológica deficiente. Los principales problemas metodológicos encontrados fueron:

- Aunque en los dos estudios existía aleatorización de los sujetos, no se describieron los métodos de asignación por grupos.
- Ambos estudios se realizaron sin ningún tipo de enmascaramiento.
- En uno de los estudios no se mencionaba la realización de análisis por intención de tratar; en el otro estudio sólo se indicaba para una de las variables resultado.
- Se observó un elevado porcentaje de pérdidas en el seguimiento. En uno de los estudios no se describieron las causas de las pérdidas.
- En los dos estudios encontrados se aportaba escasa información sobre el cálculo del tamaño muestral:

- En el estudio de Home PD et al³⁰, se partía de la población incluida en un ensayo clínico previo en fase III del que aceptaron continuar con el seguimiento un 84% del grupo intervención y un 56% del grupo control³¹.
- El estudio de Mortensen H et al³², presentaban el cálculo del tamaño muestral en base a la media de incremento de la glucemia posprandial sin justificar esto de forma bibliográfica. No se mencionó el tipo de muestreo realizado.

Respecto a la valoración de aspectos éticos señalar que en ambos estudios, se describía la existencia de conformidad por parte del Comité de ética local; en uno de ellos no se mencionaba la obtención del consentimiento informado³⁰. Ambos estudios recogían en el apartado de agradecimientos la colaboración y financiación de los mismos por la misma empresa de la industria farmacéutica.

El diseño de los dos estudios incluidos era el de ensayo clínico aleatorizado en grupos paralelos. Ambos eran de ámbito internacional y multicéntrico y fueron publicados en el 2006. La población a estudio fueron personas con diabetes tipo 1.

El objeto de ambos estudios era valorar la eficacia y seguridad de un análogo de acción rápida de la insulina frente a insulina humana. El tiempo medio de seguimiento era de 16 semanas y 36 meses. Las variables resultados medidas fueron similares: control metabólico basado en los niveles de la HbA1c, la aparición de efectos adversos y la incidencia de episodios de hipoglucemia.

El estudio de Home PD et al³⁰, compara la insulina aspart frente a insulina regular humana en adultos con DM1. En el estudio de Mortensen H et al³², compara la insulina aspart bifásica frente a insulina humana regular, más insulina mezcla de regular y NPH, en una población de adolescentes.

La administración de los fármacos se realizaba con idéntica posología en ambos estudios, salvo el momento de la administración del fármaco, ya que el inicio de la acción del fármaco a estudio es una de las características diferenciadora. El tratamiento concomitante era insulina NPH, y se indicaron similares objetivos de control glucémico o medidas de ajuste de la dosis de insulina. No se mencionó en ninguno de los dos estudios la existencia de otra medicación concomitante.

En ninguno de los dos estudios se evaluaron variables de resultado final, el grado de cumplimiento terapéutico como modificador del efecto, ni la repercusión en la calidad de vida.

No se incluyeron estudios que evaluaran la eficacia y seguridad de la insulina de acción rápida tipo lispro, o realizados en mujeres embarazadas con diabetes gestacional o pregestacional, por no cumplir los criterios de selección de requeridos.

La valoración de la seguridad de los fármacos a estudio fue medida en cuanto a la incidencia de episodios hipoglucémicos mayores y menores, y la incidencia de episodios hipoglucémicos globales nocturnos. La definición de hipoglucemia

mayor y menor fue homogénea en ambos estudios, siendo contrastado el valor de la glucemia por un familiar en el estudio de Mortensen H et al³².

1.3 Descripción de resultados

La valoración de la eficacia en los análogos de acción rápida frente a la insulina regular humana mostró resultados dispares.

1.3.1. Control glucémico

En cuanto al control metabólico se observó una diferencia pequeña, pero estadísticamente significativa en la HbA1c en el estudio de Home PD et al³⁰, a los 30 meses de seguimiento, no siendo así a los 36 meses, por el elevado porcentaje de pérdidas muestrales. En ambos grupos el valor de la HbA1c se incrementó a los 30 meses respecto a la situación basal, pero el incremento fue inferior en el grupo aspart (diferencia de medias: -0,16 (-0,32 a -0,01%) p=0,035 frente a insulina humana regular.

El estudio de Mortensen H et al³² observó una disminución de la HbA1c del 0,2%, a las 16 semanas de seguimiento, comparable entre la insulina aspart bifásica y la insulina humana.

En el estudio de Mortensen H et al³² se observó una disminución de la media de glucemia posprandial venosa a las 16 semanas de tratamiento sin diferencias entre ambos grupos a estudio (p= 0,47).

1.3.2. Factores de riesgo cardiovascular

El efecto sobre los parámetros bioquímicos de perfil lipídico sólo fue valorado en el estudio de Home PD et al³⁰. Los autores refirieron que no había diferencias entre ambos grupos de tratamiento, aunque no informaron si el efecto supuso disminución, incremento o estabilización de dichos niveles.

1.3.3. Dosis de Insulina

La dosis total diaria de insulina (basal y preprandial) fue similar en ambos grupos de tratamiento en los dos estudios incluidos. En el estudio de Home PD et al³⁰ no hubo cambios en los requerimientos insulínicos, no modificándose la dosis a lo largo del seguimiento. En el estudio de Mortensen H et al³² hubo un incremento del 8% en el número total de unidades de insulina al día, sin diferencias entre grupos de tratamiento.

1.3.4. Efectos adversos

Ambos estudios informaron sobre la aparición de efectos adversos, aunque no los especificaron, siendo el porcentaje de pacientes que los presentaban comparables entre grupos de tratamiento.

A) Hipoglucemias

La incidencia de episodios hipoglucémicos mayores fue similar en ambos grupos de tratamiento según los resultados de los dos estudios incluidos (RR 1,00, IC 965% 0,72 a 1,39 según Home PD et al³⁰). Sin embargo, el riesgo relativo de presentar episodios de hipoglucemia menor fue superior en el grupo de personas en tratamiento con insulina aspart (RR=1,24, IC 95% 1,09 a 1,39, p= 0,024). La incidencia global de episodios de hipoglucemia nocturnos frente a los diurnos, valorado en el estudio de Home PD et al³⁰, no mostró diferencias significativas entre las dos pautas de tratamiento.

Mortensen H et al³², observó una incidencia de hipoglucemias, tanto diurnas como nocturnas y en grado de severidad, similar en los dos grupos de tratamiento (4,17% con insulina aspart bifásica vs 4,30 con insulina regular humana).

B) Ganancia ponderal

Esta variable sólo fue medida en el estudio de Mortensen H et al³², donde observaron un incremento del índice de masa corporal en ambos grupos a las 16 semanas de seguimiento, aunque algo inferior en el grupo con insulina aspart bifásica (0,16Kg/m² vs 0,56Kg/m² con insulina regular humana; p=0,005).

2. Resultados sobre la revisión sistemática de la efectividad de la glargina versus la insulina NPH

2.1. Selección de artículos según criterios de inclusión

De un total de 148 artículos fueron incluidos 10 por cumplir los criterios de selección. El resto se excluyeron a partir del resumen o del título y del texto completo, cuando no se había obtenido un juicio con la información anterior. (tabla 3).

De los artículos excluidos mencionar que, en dos de ellos, el motivo de exclusión fue presentar un tamaño muestral pequeño a pesar de cumplir criterios de selección de los sujetos y la tecnología:

- Ensayo clínico en 51 sujetos con diabetes tipo 1 con aleatorización 2:1 a favor de la insulina glargina de 3 meses de seguimiento, donde los autores no mencionan la existencia de pérdidas de seguimiento³³.

Tabla 3. Causas de la exclusión de los artículos

Motivo principal de exclusión	Número
Artículos en los que no se disponía del resumen pero el título implicaba que era una actualización, revisión académica o sistemática	7
La población a estudio no cumplía los criterios de inclusión requeridos	10
La tecnología a estudio no cumplía los criterios de inclusión requeridos	111
Estudios que cumplían los criterios de inclusión de la tecnología pero con una duración del tratamiento inferior a 3 meses	4
Estudios que cumplían criterios de inclusión de los sujetos, de la tecnología y del diseño, pero el tamaño muestral se consideró pequeño	2
La tecnología a estudio estaba definida de forma adecuada, con un diseño diferente al ensayo clínico controlado	4

- Ensayo clínico cruzado unicéntrico en 24 sujetos con diabetes tipo 1 de 16 semanas en cada fase de tratamiento³⁴.

2.2. Valoración crítica y descripción de los estudios

La aplicación de la escala de Jadad para la valoración crítica de los estudios ha supuesto una limitación, ya que ninguno de los estudios incluidos habían planteado ningún método de enmascaramiento, por lo que la puntuación máxima posible era de 3 puntos, correspondientes a los apartados de asignación aleatoria y descripción de las exclusiones o pérdidas de sujetos en el estudio.

Por ello, se han seleccionado aquellos estudios que ambos evaluadores hubieran puntuado con 3 puntos de la escala de Jadad y que presentaran una calidad metodológica aceptable en la guía CASPe. La concordancia entre ambos evaluadores fue de 0,9.

De esta forma se excluyeron tres de los diez estudios valorados y se aceptaron siete para fase de extracción de datos.

En los estudios incluidos observamos los siguientes problemas metodológicos:

- Todos los ensayos clínicos eran sin ciego. La ausencia de enmascaramiento fue justificada en la mayoría de los estudios por las diferentes características organolépticas de ambas soluciones de insulina: la insulina glargina presentaba una solución clara, mientras que la NPH era turbia. No obstante, en ningún estudio plantearon el enmascaramiento del personal de laboratorio o de los profesionales sanitarios que evaluaban las variables clínicas.

- Sólo en tres de los siete estudios se mencionaba cómo se había hallado el tamaño muestral.
- Aunque en todos los estudios existía aleatorización, sólo en cuatro se describía el método de asignación.
- En todos los estudios se realizó descripción de las pérdidas en el seguimiento. Mencionar que Yki-Jarvinen H et al³⁵ en su artículo realizaron un comentario pormenorizado de los sujetos que fueron excluidos tras el muestreo de pacientes, sin embargo, la descripción de las pérdidas en el seguimiento no se detalló.

En todos los estudios seleccionados se describió la existencia de conformidad por parte del Comité de Ética local. La obtención del consentimiento informado de los sujetos se mencionó en todos los estudios excepto en uno de ellos (Porcellati F et al³⁶).

Tres de los estudios incluidos recogieron en el apartado de agradecimientos la colaboración y financiación de los mismos, por una empresa de la industria farmacéutica (Yki-Jarvinen H et al³⁵, Fritsche A et al³⁷ y Riddle MC et al³⁸).

Los siete estudios incluidos presentaban un diseño de ensayo clínico controlado en grupo paralelos con asignación aleatoria en dos brazos, excepto el estudio de Fritsche A et al³⁷, que era en tres brazos. El periodo de seguimiento osciló entre 24 y 52 semanas.

El ámbito de estudio en seis de los estudios era multicéntrico, siendo tan sólo el de Porcellati F et al³⁶ de carácter unicéntrico.

La población a estudio fueron personas con diabetes tipo 2 en seis estudios y con adultos con diabetes tipo 1 en uno de ellos (Porcellati F et al³⁶). No localizaron estudios que cumplieran los criterios de inclusión e incluyeran mujeres con diabetes gestacional o embarazadas con diabetes pregestacional.

El único estudio incluidos en sujetos con diabetes tipo 1 (anexo 6) partía de grupos homogéneos en las características basales, ya que fueron apareados por edad, sexo, duración de la diabetes, dosis insulínica y valor de la HbA1c. Las medidas de resultado que plantearon los autores fueron sobre eficacia y seguridad. Respecto a la definición de la hipoglucemia los autores proponían un umbral glucémico (72mg/dl en sangre venosa), de forma independiente a la existencia de síntomas, clasificándola en leve o severa en función de la necesidad o no de ayuda externa.

Los estudios en los sujetos con diabetes tipo 2 mostraron cierta variabilidad en la terapia coadyuvante: fue con antidiabéticos orales (metformina en el estudio de Yki-Jarvinen H et al³⁵, glimepirida en el estudio de Fritsche A et al³⁷ y Eliashewitz FG et al³⁹ o manteniendo el mismo fármaco previo a la entrada en el ensayo en el estudio de Riddle MC et al³⁸) e insulina de acción rápida preprandial humana (Fonseca V et al⁴⁰). El estudio de Benedetti MM et al⁴¹ no presentaba terapia adyuvante hipoglucemiante.

Una de las variables resultado que se definieron como primaria por todos los estudios en pacientes con diabetes tipo 2, fue la incidencia de eventos hipoglucémicos. Se observó cierta variabilidad en la definición de hipoglucemia que consideramos importante a la hora de interpretar los resultados de los estudios (tabla 4). La determinación de glucemia para el diagnóstico de hipoglucemia se realizó en sangre venosa mediante reflectómetro, en todos los estudios excepto en el de Yki Jarvinen H et al³⁵, que se realizó en plasma. Riddle MC et al³⁸ indicaron que las tasas de hipoglucemia sintomática presentadas en el estudio, englobaban episodios confirmados o no, de forma analítica.

La definición de hipoglucemia severa fue uniforme en todos los estudios en sujetos con diabetes tipo 2, excepto para el umbral glucémico: episodio sintomático que requería la ayuda de una tercera persona, con un valor glucémico inferior al determinado por los autores, o que se resolvía de forma precoz con la ingesta de carbohidratos, glucosa o glucagón intravenoso.

La definición de episodio hipoglucémico nocturno también muestra cierta variabilidad (tabla 4).

Tabla 4. Definición de la variable resultado episodio hipoglucémico nocturno

Estudio	Definición de Hipoglucemia	Severa: umbral glucémico mg/dl	Nocturno
Yki Jarvinen H ³⁵	Episodios sintomático confirmado con una glucemia en plasma ≤ 72 mg/dl	56mg/dl	No definido
Eliaschewitz FG ³⁹	Episodio sintomático confirmado con una glucemia en sangre ≤ 75 mg/dl	50mg/dl	Episodio sintomático durante el sueño entre la hora de acostarse y la de levantarse
Fonseca V ⁴⁰	Episodio sintomático confirmado con una glucemia en sangre ≤ 50 mg/dl	36mg/dl	Episodio tras la administración de insulina bedtime y antes de la determinación de FBG
Fristche A ³⁷	Episodio asintomático o sintomático confirmado con glucemia en sangre ≤ 75 mg/dl)	50mg/dl	Episodio durante el sueño después de la administración de insulina por la tarde, antes de que se levante por la mañana

Tabla 4. Definición de la variable resultado episodio hipoglucémico nocturno
(continuación)

Benedetti MM ⁴¹	Episodio asintomático o sintomático confirmado con glucemia en sangre ≤ 50 mg/dl	50mg/dl	Episodio durante el sueño después de la administración de insulina por la tarde, antes de la determinación de FBG matutina o la inyección matutina
Riddle MC ³⁸	Episodio asintomático o sintomático confirmado con glucemia en sangre ≤ 72 mg/dl	56mg/dl	Episodio de glucemia ≤ 72 mg/dl, después de la administración bedtime y antes de la determinación de glucemia previa a desayuno, la ingestión del desayuno o la toma de fármacos hipoglucemiante por la mañana

2.3. Descripción de resultados en la diabetes tipo 1.

Los resultados presentados corresponden al único estudio incluido (Porcellati F et al³⁶).

2.3.1. Control glucémico

El valor de la HbA1c disminuyó al cuarto mes de seguimiento de forma significativa respecto al basal, en el grupo en tratamiento con insulina glargina disminuyendo progresivamente hasta el año, mientras que en el grupo control el valor se mantuvo sin cambios.

La automonitorización de glucemia capilar en domicilio reflejó que los valores de glucemia en ayunas y preprandiales fueron inferiores en el grupo intervención ($p < 0,05$) frente al grupo control. El valor de la glucemia posprandial fue similar en ambos grupos.

2.3.2. Efectos adversos

No se registraron episodios de hipoglucemia severa.

La incidencia de episodios de hipoglucemia leve fue inferior en el grupo intervención ($7,2 \pm 0,5$ episodios/paciente-año) frente al control ($13,2 \pm 0,6$ episodios / paciente-año) (los autores no aportaron la significación de la diferencia de la media).

La distribución horaria de los episodios hipoglucémicos mostró que los sujetos en tratamiento con insulina glargina presentaban menos episodios diurnos y nocturnos frente al grupo con insulina NPH, con diferencias significativas.

La dosis total de insulina basal al final del estudio fue similar en ambos grupos de tratamiento. Mientras que en el grupo control no hubo cambios en la dosis de insulina basal o preprandial, en el grupo intervención disminuyó de forma significativa la dosis total de insulina preprandial y se incrementó de forma significativa la dosis total de insulina basal.

El peso corporal se mantuvo estable en ambos grupos de comparación.

2.4. Descripción de resultados en la diabetes tipo 2.

2.4.1. Control glucémico

El valor de la HbA1c disminuyó respecto a la situación basal de forma no significativa entre los grupos intervención y control en cinco de los siete estudios incluidos.

Sólo el estudio de Fristche A et al³⁷ mostró una disminución significativa de este parámetro de 1,24% (IC95% -1,1 a 1,38%) en el grupo tratado con una sola dosis de insulina glargina administrada por la mañana.

Todos los estudios valoraron los cambios en el valor medio de la glucemia basal venosa, mostrando una disminución no significativa entre grupos. Cuando se midió la glucemia basal en sangre total el comportamiento fue similar entre grupos^{37, 39, 41}.

La automonitorización de la glucemia capilar se valoró de dos formas diferentes: Benedetti MM et al⁴¹ consideraron los cambios en los perfiles glucémicos, considerando como variable el valor medio de la suma de los ocho puntos de determinación de glucemia medida con reflectómetro. Este parámetro disminuía tanto en los grupos tratados con insulina glargina como con insulina NPH ($p=0,2$). Esto coincidió con los resultados de Riddle MC et al³⁸, aunque cuando realizaron el análisis incluyendo las determinaciones de glucemias en ayunas, el valor era superior en el grupo tratado con insulina NPH frente a la glargina.

Fristche A et al³⁷ mostraron que el valor medio de glucemia en cada determinación de los ocho puntos del perfil glucémico, disminuyó en los tres grupos, aunque de forma superior en el grupo tratado con una dosis de insulina glargina por la mañana.

2.4.2. Factores de riesgo cardiovascular

Los cambios en el perfil lipídico solo fueron valorados en el estudio de Yki-Jarvinen H et al³⁵ donde la terapia coadyuvante era la administración de metformina: aunque la disminución de los triglicéridos plasmáticos y el aumento del HDL colesterol fueron significativos respecto al valor basal; estos cambios fueron similares entre el grupo control e intervención. El LDL colesterol no experimentó modificaciones en ambos grupos.

2.4.3. Dosis de insulina

La dosis de insulina se incrementó tanto en el grupo tratado con insulina glargina como con NPH, de forma comparable en todos los estudios excepto en el de Riddle MC et al³⁸, que detectaron un incremento estadísticamente superior en el grupo tratado con glargina. Los autores lo justificaron por la necesidad potencial de administrar múltiples inyecciones de insulina en una población con mal control metabólico, a pesar del tratamiento concomitante con dos fármacos antidiabéticos orales, en dos terceras partes de la misma.

El incremento de la dosis de insulina preprandial también fue similar en el único estudio que mantenía el tratamiento previo con insulina regular (Fonseca V et al⁴⁰).

Yki-Jarvinen H et al³⁵, realizaron una regresión lineal para valorar aquellas variables que pudieran predecir la dosis de insulina a los nueve meses de seguimiento, resultando que el peso corporal basal, la HbA1c y la alanina aminotransferasa fueron predictores en ambos grupos de tratamiento.

2.4.4. Efectos adversos

Los efectos adversos, excluyendo los episodios de hipoglucemia fueron valorados en todos los estudios excepto en el de Riddle MC et al³⁸. En ellos se concluía que la incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento. Sólo en el estudio de Eliaschewitz FG et al³⁹, los autores describieron los porcentajes sin especificar sin eran comparables o no.

En cuanto al tipo de efecto adverso observado encontramos una gran variabilidad:

Yki-Jarvinen H et al³⁵, observaron que los efectos adversos más frecuentes fueron las infecciones y los trastornos musculoesqueléticos y gastrointestinales.

Eliaschewitz FG et al³⁹ observaron que el efecto adverso más frecuente fue la reacción local en el lugar de la inyección de la insulina (8,2% en grupo con NPH y 6,8% en el grupo con glargina).

Fonseca V et al⁴⁰ observaron como más frecuentes los problemas vasculares en la retina, las infecciones de tracto respiratorio superior, la neuropatía, el edema periférico y la hemorragia en el sitio de la inyección de la insulina.

Benedetti MM et al⁴¹ registraron un número similar de efectos adversos urgentes en ambos grupos: los más frecuentes fueron la infección del tracto respiratorio superior, la bronquitis y el dolor de espalda. De estos, se consideraron relacionados con la medicación del estudio en el 5,5% de los tratados con insulina glargina y en el 7,5% de los tratados con insulina NPH, siendo estos mayoritariamente del tipo de trastornos metabólicos y nutricionales (1,7 vs 2,5%) y de reacción local en el lugar de la inyección (3,1 vs 3,9%).

A) Hipoglucemia

Yki-Jarvinen H et al³⁵, Fristche A et al³⁷, observaron una incidencia de episodios de hipoglucemia global (incluye las sintomáticas confirmadas o no analíticamente) similar en los pacientes en tratamiento con insulina glargina y NPH. Sin embargo Riddle MC et al³⁸ mostró una incidencia acumulada inferior en el grupo tratado con glargina. Los tres estudios restantes no aportan este dato.

A1) Hipoglucemias sintomáticas

La tasa de hipoglucemias sintomáticas fue inferior en el grupo tratado con insulina glargina en todos los estudios incluidos excepto en el estudio de Yki-Jarvinen H et al³⁵.

Reseñar que en el estudio de Benedetti MM et al⁴¹ la incidencia de hipoglucemias sintomáticas, era comparable entre grupos de tratamiento cuando analizaron la población global, sin embargo, este resultado se modificó tras estratificar la muestra por el índice de masa corporal superior a 28Kg/m² o por los sujetos sin tratamiento previo insulínico a la entrada en el estudio (insulina naive) ya que el grupo en tratamiento con insulina glargina mostró menos episodios de hipoglucemia sintomática.

En el estudio de Fristche A et al³⁷ fue la administración de insulina glargina bedtime la que mostró superioridad en el menor número de hipoglucemias sintomáticas, frente a la administración de la misma por la mañana o la insulina NPH

A2) Hipoglucemias severas

El número de episodios de hipoglucemias severas fue bajo o nulo en ambos grupos de tratamiento, sin diferencias significativas por el tipo de insulina empleada.

A3) Hipoglucemias nocturnas

Respecto a la incidencia de hipoglucemia nocturna fue estadísticamente inferior en el grupo tratado con insulina glargina frente a la insulina NPH en todos los

estudios, salvo en el de Fonseca V et al⁴⁰ Yki Jarvinen H et al³⁵, indicaron que mas del 90% de los episodios de hipoglucemia sintomática fueron nocturnas sin aportar la significación.

Eliaschewitz FG et al³⁹ indicaron que el riesgo relativo de presentar eventos nocturnos fue un 22% superior en el grupo con NPH que en el grupo con glargina (RR=1,22; IC 95% 1,09 a 1,37) y un 19% superior cuando estos eventos eran confirmados bioquímicamente (RR=1,19; IC 95% 1,07 a 1,31).

En el estudio de Benedetti MM et al⁴¹, a pesar de detectar una menor incidencia de episodios de hipoglucemia nocturna en el grupo de la muestra global tratada con glargina (p=0,0002), los autores presentaron como limitación la falta de confirmación mediante determinación de glucemia capilar de los supuestos episodios.

B) Ganancia ponderal

La ganancia ponderal fue evaluada en 5 de los seis estudios incluidos, observando un incremento en el peso corporal de los sujetos similar en ambos grupos de tratamiento, excepto en el estudio de Fonseca V et al⁴⁰, donde la ganancia ponderal fue significativamente inferior en el grupo tratado con insulina glargina.

2.4.5. Satisfacción

El estudio de Eliaschewitz FG et al³⁹, muestra una mejoría en la satisfacción de los pacientes en tratamiento con insulina glargina frente al grupo con insulina NPH: la puntuación media obtenida a las 24 semanas mediante el cuestionario “*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Change*” se incrementó en ambos grupos, aunque fue estadísticamente superior en el grupo tratado con insulina glargina.

3. Resultados sobre la revisión sistemática de la efectividad del detemir versus la insulina NPH

3.1. Selección de artículos según criterios de inclusión

De un total de 51 artículos fueron incluidos 9 por cumplir los criterios de selección. El resto se excluyeron a partir del resumen o del título y del texto completo, cuando no se había obtenido un juicio con la información anterior. (tabla 5).

En la búsqueda por referencias de los artículos seleccionados se localizaron dos comunicaciones a congresos^{42, 43}. Aunque ambos estudios cumplían inicialmente los criterios de inclusión fueron rechazados por no estar indizado en las bases de datos que se han manejado y por constituir la primera fase de dos estudios que ha sido publicados con posterioridad y que si han sido localizados en nuestra revisión.

Tabla 5. Causas de la exclusión de los artículos

Motivo principal de exclusión	Número
Artículos en los que no se disponía del resumen pero el título implicaba que era una actualización, revisión académica o sistemática	6
La población a estudio no cumplía los criterios de inclusión requeridos	4
La tecnología a estudio no cumplía los criterios de inclusión requeridos	12
Estudios que cumplían los criterios de inclusión de la tecnología pero con una duración del tratamiento inferior a 3 meses	6
La tecnología a estudio estaba definida de forma adecuada, con un diseño diferente al ensayo clínico controlado	13
La tecnología a estudio estaba definida de forma adecuada, con un diseño diferente al ensayo clínico controlado con un periodo de seguimiento inferior a 3 meses	1

3.2. Valoración crítica y descripción de los estudios.

La aplicación de la escala de Jadad para la valoración crítica de los estudios supuso una limitación, ya que ninguno de los estudios incluidos habían planteado ningún método de enmascaramiento, por lo que la puntuación máxima posible era de 3 puntos, correspondientes a los apartados de asignación aleatoria y descripción de la exclusión o pérdidas de sujetos en el estudio.

Por ello, se han seleccionado aquellos estudios que ambos evaluadores hubieran puntuado con 3 puntos de la escala de Jadad y que presentaron una calidad metodológica aceptable en la guía CASPE. De esta forma se excluyeron cinco de los nueve estudios valorados y se aceptaron cuatro para fase de extracción de datos. La concordancia entre ambos evaluadores fue de 0,9.

En los estudios incluidos observamos los siguientes problemas metodológicos:

- Todos los ensayos clínicos eran sin ciego. La ausencia de enmascaramiento fue justificada en tres de los estudios, por las diferentes características organolépticas de ambas soluciones de insulina: la insulina detemir presentaba una solución clara e incolora mientras que la NPH era turbia. No obstante en ningún estudio plantearon el enmascaramiento del personal de laboratorio o de los profesionales sanitarios que evaluaban las variables clínicas.
- Sólo en uno de los cuatro estudios no se mencionó cómo se había hallado el tamaño muestral.

- Todos los estudios indicaron que los grupos en las características iniciales eran homogéneos, aunque no aportaron ningún dato sobre la significación estadística de la diferencia de medias, en las tablas o el texto de los artículos.

En los estudios incluidos especificaron el método utilizado para la asignación al grupo de tratamiento siendo mediante un sistema centralizado a través de llamada telefónica, o un programa informático.

Todos los estudios incluidos realizaron análisis por intención de tratar e hicieron una descripción detallada de las pérdidas de muestra en el seguimiento.

El estudio de Russell-Jones D et al⁴⁴ y el de Vague P et al⁴⁵ refirieron en el apartado de agradecimientos, la colaboración y financiación de los mismos, por una empresa de la industria farmacéutica.

En todos los estudios seleccionados se describió la existencia de conformidad por parte del Comité de ética local y la obtención del consentimiento informado de los sujetos.

Los cuatro estudios incluidos presentaban un diseño de ensayo clínico controlado en grupo paralelos con asignación aleatoria. Los ensayos con 2 brazos presentaban una asignación aleatoria tipo 1:1 (Hermansen K et al⁴⁶), y 2:1, a favor del tratamiento con detemir (Russell-Jones D et al⁴⁴ y Vague P et al⁴⁵). El estudio de Home P et al era en tres brazos con asignación aleatoria 1:1:1, donde dos de los brazos eran con insulina detemir aunque con distinta posología⁴⁷.

El ámbito de estudio en todo los estudios fue multicéntrico e internacional. La población a estudio fueron personas con diabetes tipo 2 en el estudio de Hermansen K et al⁴⁶ y con adultos con diabetes tipo 1 en los restantes. El tiempo medio de seguimiento osciló entre 16 y 26 semanas.

De la búsqueda inicial sólo se localizó un artículo relacionado con el embarazo, pero que fue rechazado por no cumplir con los criterios de selección de artículos propuestos: una revisión sobre el desarrollo de diabetes tipo 2 en hijos de madre con antecedentes de Diabetes Gestacional⁴⁸.

Las variables de resultado que plantearon los autores fueron sobre eficacia y seguridad, midiendo de forma generalizada los cambios en la hemoglobina glucosilada, en la glucemia basal venosa, la automonitorización de glucemia y la incidencia de efectos adversos, donde incluyeron los episodios de hipoglucemia.

Respecto a la definición de episodio hipoglucémico (tabla 6) observamos menor variabilidad que en la expuesta en la revisión sobre la glargina.

Tabla 6. Definición de hipoglucemia en los estudios incluidos

Estudio	Hipoglucemia menor	Hipoglucemia mayor	Hipoglucemia sintomática	Hipoglucemia nocturna
Hermansen K ⁴⁶	Autocontrolada Glucemia en plasma ≤ 3 mmol/l (54mg/dl)	Requiera la ayuda de terceros	Autocontrolada No confirmación en glucemia plasmática o el valor es $\geq 3,1$ mmol/l (55,8mg/dl)	Ocurrida entre 23:00 y 6:00h
Home P ⁴⁷	Glucemia $< 2,8$ mmol/l (50mg/dl) con o sin síntomas	Requiera la asistencia de terceras personas	No confirmación de medida de glucemia o el valor > 50 mg/dl	Ocurrida entre 23:00 y 6:00h
Russell-Jones D ⁴⁴	Glucemia en sangre $< 2,8$ mmol/l (50mg/dl) Autocontrolada	Incapacidad de autocontrolarse	No confirmación de medida de glucemia Autocontrolada	-
Vague P ⁴⁵	Glucemia en sangre $< 2,8$ mmol/l (50mg/dl) Autocontrolada	Requiera la asistencia de terceras personas	No confirmación de medida de glucemia Autocontrolada	-

3.3. Descripción de resultados en la diabetes tipo 1.

El estudio de Home P et al⁴⁷, en el grupo intervención los brazos comparaban insulina detemir en dos dosis al día pero con distinta pauta (antes de desayuno y antes de acostarse-bedtime (AD/BT); administración cada 12 horas). Los autores presentaron los resultados de incidencia de hipoglucemia a las 12 semanas, en vez de a las 16 semanas que fue el periodo de seguimiento del estudio.

3.3.1. Control glucémico

HbA1c

Los estudios incluidos coincidieron en una disminución del valor medio de la HbA1c, aunque no significativa respecto al valor basal en los grupos intervención y control. Esta reducción osciló entre un 0,06 a un 0,85%.

Sólo en el estudio de Russel-Jones D et al⁴⁴ se mostró un incremento de la HbA1c en el grupo control con NPH, aunque no significativo respecto al valor basal.

La diferencia de media de HbA1c entre los grupos de comparación al final del seguimiento, fue no significativa en todos los estudios. Sin embargo, Home P et al⁴⁷ amplió el análisis estadístico contrastando el valor medio de la HbA1c de los dos grupos con detemir frente a la NPH; de esta forma la diferencia de media si resultó significativa.

Glucemia basal venosa

En todos los estudios se observó una reducción el valor medio de la glucemia basal venosa al final del seguimiento en ambos grupos de tratamiento. Vague P et al⁴⁵, observaron que la diferencia de media era no significativa entre grupos (diferencia de media=0,76mmol/l; IC 95% -1,65 a -0,14mmol/l; p=0,097).

Esta reducción fue superior en los grupos tratados con insulina detemir en los estudios de Russel-Jones D et al⁴⁴ y Home P et al⁴⁷.

Glucemia basal capilar

El valor de la glucemia basal automonitorizada mediante determinación capilar, fue valorada en los tres estudios incluidos, observando una disminución del valor medio en todos los grupos, aunque con mayor superioridad en los tratados con detemir.

Home P et al⁴⁷ observaron el mismo resultado en cualquiera de las dos formas de administración (diferencia de media D12h vs NPH=-0,8%; IC95%: -1,32 a -0,22%; p=0,006 y diferencia de media AD/BT vs NPH= -0,8%; IC 95%: -1,34 a 0,25 p<0,001).

Automonitorización de glucemia capilar

El valor medio de las glucemias mediante automonitorización capilar fue valorado por los tres estudios, aunque con variabilidad en el número de perfiles glucémicos a lo largo de 24 horas.

Home P et al⁴⁷, observaron que el valor medio de los 10 perfiles de glucemia mostraba una tendencia homogénea entre los grupos intervención y control, sin diferencias significativas entre ellos (p=0,065).

Russel Jones D et al⁴⁴, coincidieron con lo anterior, valorando 9 perfiles de glucemia capilar y observando que el grupo con detemir presentaba cifras de glucemia capilar antes del desayuno inferiores a las observadas en el grupo con NPH (p<0,001).

Vague P et al⁴⁵, valoraron la media de 8 perfiles glucémicos y mostraron que el área bajo la curva de los perfiles de ambos grupos no mostraba diferencias, observando, al igual que Russel-Jones D et al⁴⁴, que el valor de glucemia capilar antes del desayuno era estadísticamente inferior en el grupo con detemir.

3.3.2. Dosis de insulina

La dosis total de insulina administrada al final del seguimiento fue comparable en los estudios de Home P et al⁴⁷ y Russel Jones D et al⁴⁴.

Sin embargo, Vague P et al⁴⁵ a las 26 semanas observaron que en el grupo tratado con detemir la dosis de la insulina basal era hasta 3,8 veces superior (respecto al grupo con NPH), manteniéndose sin diferencias la dosis de insulina preprandial en ambos grupos. Los autores no presentaron el grado de significación de esta diferencia.

3.3.3. Efectos adversos

Los tres estudios incluidos observaron una incidencia global de efectos adversos comparable en los pacientes tratados con detemir y NPH. El perfil de los mismos se consideró en la mayoría de los casos como leve o moderado. Los de tipo severo fueron descritos con una incidencia entre el 2% y el 5%.

Vague P et al⁴⁵, mencionaron que en más del 70% de los pacientes de ambos grupos de tratamiento presentaron más de un efecto adverso, siendo los más frecuentes el dolor de cabeza, la infección del tracto respiratorio superior y la rinitis. Se describió a su vez, reacción local en el lugar de la inyección en tres pacientes con detemir y en uno con NPH.

Hipoglucemia global

Respecto a la incidencia de hipoglucemia global que incluyera todos los eventos, los datos aportados en los estudios incluidos no fueron homogéneos:

Home P et al⁴⁷, observaron que el porcentaje de hipoglucemia sintomática confirmada o no analíticamente, fue similar entre los grupos, aunque no aportaron los datos.

Russel Jones D et al⁴⁴, observaron que la incidencia de hipoglucemia, para todos los tipos de episodios, fue comparable entre grupos: 93,35% de los pacientes en tratamiento con detemir experimentaron hipoglucemia frente a 92,7% de los tratados con insulina NPH ($p=0,544$), sin embargo el número de eventos por paciente y mes fue inferior en el grupo tratado con detemir.

Vague P et al⁴⁵ observaron que el riesgo de presentar un episodio hipoglucémico fue un 22% inferior en el grupo tratado con detemir frente a la insulina NPH.

Hipoglucemia menor

Home P et al⁴⁷ y Russel Jones D et al⁴⁴ coincidieron en que la incidencia de hipoglucemia menor (porcentaje de pacientes que experimentaron algún episodio de hipoglucemia menor) fue comparable entre los grupos ($p < 0,05$).

El porcentaje osciló entre un 83 y un 84% de pacientes para ambos grupos (Home P et al⁴⁷) y un 83,8% de los pacientes del grupo con NPH frente a un 86,3% de pacientes en el grupo con detemir (Russel Jones D et al⁴⁴).

Sin embargo el número de eventos de hipoglucemia experimentados por pacientes mostró una tendencia diferente, aportando evidencia a favor de la superioridad de la insulina detemir en la reducción del riesgo de hipoglucemias menores (Home P et al⁴⁷ $p = 0,020$ y Vague P et al⁴⁵ $p = 0,011$).

Hipoglucemias mayores

En los tres estudios incluidos se observó una baja incidencia de episodios de hipoglucemia mayor a cualquier hora del día, siendo los porcentajes observados comparables entre los grupos a estudio.

Hipoglucemia nocturna

En los tres estudios incluidos se observó una menor incidencia de hipoglucemia nocturna en los grupos tratados con detemir, aunque las cifras de reducción de riesgo presentadas fueron diferentes.

Home P et al⁴⁷ observaron una incidencia de hipoglucemia menor nocturna significativamente inferior en el grupo con detemir AD/BT frente a NPH: diferencia de media 0,47 (IC 95% 0,36 a 0,62; $p < 0,001$).

Russel Jones D et al⁴⁴ describieron una reducción de un 26% del riesgo relativo de hipoglucemia nocturna de cualquier tipo, frente a la NPH ($p = 0,003$); esto se correspondía a su vez en una reducción del 30% del riesgo relativo de hipoglucemia nocturnas menores ($p = 0,003$).

Vague P et al⁴⁵ describieron que el riesgo de hipoglucemia nocturna fue un 34% inferior en el grupo tratado con detemir ($p < 0,005$).

Ganancia ponderal

La diferencia de media de peso corporal tras el seguimiento completo en los tres estudios incluidos, mostraron evidencia de la superioridad del detemir frente a la NPH, para la ganancia ponderal ($p < 0,05$).

Los tres estudios incluidos coincidieron en una ganancia ponderal en los grupos tratados con insulina NPH. A su vez, en los grupos tratados con detemir se observó dos tendencias: estabilización del peso corporal (Home P et al⁴⁷) o una reducción media de peso de 0,2Kg (Russel Jones D et al⁴⁴ y Vague P et al⁴⁵).

3.4. Descripción de resultados en la diabetes tipo 2.

Los resultados presentados corresponden al único estudio incluido⁴⁶.

Consideramos importante destacar que:

- Los autores refirieron un desequilibrio en las características basales de la muestra, aunque no aportaron la significación: la inclusión de mas mujeres que hombres (50,6 vs 43,3%) y una media de HbA1c levemente superior en el grupo con insulina detemir que en el tratado con NPH (8,61% vs 8,51%).
- En el estudio se definieron las enfermedades concomitantes mas frecuentes en ambos grupos (hipertensión arterial en el 69% de los casos y enfermedad cardiaca de tipo isquémico en 14%).

3.4.1. Control glucémico

El estudio observó una mejoría en el control metabólico, ya que tanto las cifras de hemoglobina glucosilada, la glucemia basal venosa y la automonitorización disminuyeron en ambos grupos a las 24 semanas de seguimiento.

Esta disminución fue comparable entre grupos para la glucemia basal venosa y para los perfiles de glucemia capilar, ya que la diferencia es no significativa. Sin embargo, los autores no indican la significación de la diferencia de media de HbA1c entre grupos.

3.4.2. Factores de riesgo cardiovascular

Las únicas variables medidas fueron el perfil lipídico y la tensión arterial. El estudio no mostró ninguna tendencia sobre el cambio de ambos parámetros en cualquiera de los dos tratamientos.

3.4.3. Dosis de insulina

La dosis inicial de insulina en ambos grupos de tratamiento fue de 10UI por inyección. Esta fue modificada según el valor de los perfiles glucémicos antes del desayuno y de la cena. Al final del estudio la dosis total de insulina se incrementó en los dos grupos, aunque de forma superior en los sujetos tratados con detemir, sin aportar el grado de significación de la diferencia.

3.4.4. Efectos adversos

El perfil de efectos adversos fue similar en ambos grupos, siendo la mayoría de tipo leve o moderado y considerados, según los investigadores, con poca relación con la medicación a estudio.

La única diferencia detectada entre tratamientos fueron las reacciones observadas en el lugar de la inyección del fármaco, siendo más frecuentes en el grupo tratado con detemir que en el tratado con NPH (14 eventos en 13 sujetos del grupo de detemir vs 6 eventos en 6 sujetos del grupo con NPH). Los autores no aportaron el grado de significación de esta diferencia.

Hipoglucemia

El porcentaje de pacientes que experimentaron episodios hipoglucémicos, englobando todos los tipos menores, mayores y sintomáticos, fue inferior en el grupo tratado con detemir (64%) que en el de NPH (80%) ($p < 0,001$).

El porcentaje de episodios nocturnos también fue inferior en los sujetos tratados con detemir (30% versus 47%; $p < 0,001$). Por lo que la insulina detemir se asoció a un 47% de menor riesgo para desarrollar cualquier episodio de hipoglucemia y un 55% de menor riesgo para las de tipo nocturno.

Ganancia ponderal

El peso corporal aumentó en los dos grupos de tratamiento a las 24 semanas de seguimiento, aunque el incremento fue inferior en el grupo tratado con detemir que en el tratado con NPH.

Ajustando el peso final con el basal, la diferencia de media a las 24 semanas fue significativa: 83,6 Kg con detemir versus 85,1Kg con NPH; diferencia de media= -1,58Kg (IC 95% -2,18 a -0,98; $p < 0,001$).

Evaluación Económica

Esta revisión sistemática de literatura tiene entre sus objetivos valorar la eficiencia del uso de análogos de la insulina tanto de acción rápida como lenta. Para ello se ha diseñado este apartado específico en que se desarrolló un análisis coste efectividad. Para llevarlo a cabo se ha utilizado como medida de resultado el incremento de coste por descenso en los niveles de HbA1c pues, aún siendo éste un resultado intermedio, permite llevar a cabo comparaciones y además es una medida disponible frente a otras medidas de resultado finales como la mortalidad o calidad de vida que, como se ha descrito en la revisión, no están suficientemente disponibles en la literatura*.

Debido a la alta prevalencia y al amplio espectro de complicaciones asociadas^{49,50}, la Diabetes Mellitus está considerada en la actualidad, como uno de los principales factores de morbimortalidad entre la población occidental, lo que genera un importante impacto socioeconómico en el sistema sanitario⁵¹. Los costes de la enfermedad se estimaron para el año 1998 en 1.958 millones de euros en los pacientes diabéticos tipo 2, lo que suponía un coste medio por diabético de 1.305€^{52,53}.

Aunque es innegable que tanto las hiperglucemias como las hipoglucemias producidas por las subidas y bajadas de los niveles glucémicos producen una disminución en la calidad de vida de los pacientes diabéticos, las consecuencias más graves son sin duda alguna las derivadas de las alteraciones microvasculares, macrovasculares y neuropáticas.

Estas últimas, consideradas enfermedades diabéticas a medio y largo plazo, se correlacionan directamente con los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c)^{54,55}, que generada a partir de la glucosilación de la hemoglobina A por el aumento episódico de la glucosa plasmática, se convierte en el mejor parámetro del control glucémico.

Desde el punto de vista preventivo, el tratamiento óptimo de los pacientes insulino dependientes requiere además de la adopción de estilos de vida saludables y el control de las medidas higiénico-dietéticas adecuadas y la regulación óptima de la glucemia mediante la disponibilidad de fármacos que logren un patrón glucídico lo más similar posible al perfil fisiológico.

Con este fin, surgen por un lado los análogos de la insulina de acción rápida (lispro y aspart), caracterizados por su mayor facilidad de absorción posibilitando

* Las autoras agradecen las sugerencias, comentarios y aportaciones a David Epstein y a Clara Bermudez, así como la facilitación de datos a los profesionales de CADIME .

un comienzo de acción más lento, y por otro, los análogos de acción lenta (glargina y detemir) que producen una liberación de insulina más lenta y sin picos.

Por tanto, el objetivo general de este apartado es analizar la relación coste efectividad del uso de análogos de la insulina de acción rápida y de acción lenta. Pero este objetivo se ha dividido en cuatro objetivos específicos, a saber:

1. Evaluar la efectividad de los análogos de la insulina de acción lenta (Glargina y Detemir) frente al tratamiento con insulina NPH en el control metabólico en los pacientes diabéticos tipo 1.
2. Evaluar la efectividad de los análogos de la insulina de acción rápida (Lispro y Aspart) frente al tratamiento con la insulina regular humana en el control metabólico en los pacientes diabéticos tipo 1.
3. Evaluar la efectividad de los análogos de la insulina de acción lenta (Glargina y Detemir) frente al tratamiento con insulina NPH en el control metabólico en los pacientes diabéticos tipo 2.
4. Evaluar la efectividad de los análogos de la insulina de acción rápida (Lispro y Aspart) frente al tratamiento con la insulina regular humana en el control metabólico en los pacientes diabéticos tipo 2.

Metodología de la evaluación económica

Diseño

Análisis coste-efectividad de los análogos lentos y rápidos de insulina en España a corto plazo (1 año) desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud.

Las estrategias consideradas son las que se recogen en la Tabla 7.

Tabla 7. Estrategias de comparación utilizadas en la evaluación económica		
Tipo de Diabetes	Alternativas utilizadas en la evaluación de análogos de acción lenta	Alternativas utilizadas en la evaluación de análogos de acción rápida
DM1	NPH	IRH
	GLARGINA	LISPRO
	DETEMIR	ASPART
DM2	NPH	IRH
	GLARGINA	LISPRO
	DETEMIR	ASPART

En función del tipo de diabetes y del análogo de insulina evaluado se han realizado los siguientes análisis:

1. Evaluación de los análogos de la insulina de acción lenta en pacientes diabéticos tipo 1.
2. Evaluación de los análogos de la insulina de acción rápida en pacientes diabéticos tipo 1.
3. Evaluación de los análogos de la insulina de acción lenta en pacientes diabéticos tipo 2.
4. Evaluación de los análogos de la insulina de acción rápida en pacientes diabéticos tipo 2.

Población de estudio

Pacientes diabéticos (tipo 1 y 2) insulino-dependientes mayores de 18 años, excluyendo mujeres embarazadas.

Costes

Dado el enfoque de la evaluación económica, realizada desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud, se han considerado los **costes directos** que en un año se asocian al tratamiento, control y seguimiento de un paciente diabético tratado con insulina en España. Para ello se han identificado los recursos sanitarios que conllevan, así como los correspondientes costes unitarios de dichos consumos.

Así se han incluido los costes de medicación, los materiales necesarios para la administración del fármaco y para los controles de glucosa realizados por el propio paciente, las pruebas analíticas y las consultas médicas que implican el control y seguimiento sanitario de la enfermedad.

Los costes se obtuvieron de la literatura y de consulta a profesionales de farmacia y expertos en información del medicamento, actualizándose todos los valores a euros del 2006 (tabla 8)

Tabla 8. Relación de costes unitarios empleados en el análisis

Item	Unidad	Unidades anuales	Coste Unitario (Euros 2006)	Coste Total (Euros 2006)
Materiales				
Autocontrol glucemia	Lanceta	72	0,07	5,04
	Tiras reactivas	913	0,88	802,09
Pruebas				
HbA1c	Determinación	2	8,15	16,30
Perfil lipídico	Determinación	2	8,37	16,74
Proteinuria de 24 horas	Determinación	1	0,72	0,72
Creatinina	Determinación	2	11,53	23,06
Electrocardiograma	Determinación	1	16,67	16,67
Fondo de ojo	Determinación	1	156,86	156,86
Consultas				
Consultas de revisión en Atención Primaria	Consulta	4	18,32	73,28
Consultas Especialista*	Consulta	3	56,05	168,15
Otros				
Gripe	Vacuna	1	7,20	7,20
Insulinas				
Glargina	DDD	365	0,63	229,95
Detemir	DDD	365	0,63	229,95
Lispro	DDD	365	0,38	138,70
Aspart	DDD	365	1,25	456,25
NPH	DDD	365	0,39	142,35
IRH	DDD	365	1,25	456,25

Fuente: BOJA num. 210: 43-86⁵⁶, FNT del CADIME^{57,58}.

DDD: Dosis Diaria Definida.

*Consultas especialistas incluye las consultas realizadas en endocrinología, oftalmología y cardiología.

Efectividad

Como medida de efectividad se ha considerado la reducción en el porcentaje de HbA1c después de 1 año de tratamiento, respecto a los valores de la medición antes de iniciar los tratamientos. Los datos se han obtenido de la literatura.

Para cada fármaco, los valores utilizados en el análisis son los que se recogen en las tablas 9 y 10.

Tabla 9. Niveles de HbA1c antes y después del tratamiento con análogos de insulina de acción lenta o con insulina NPH

TIPO DIABETES	ANTES		DESPUÉS					
			NPH		GLARGINA		DETEMIR	
	Media	Rango	Media	Rango	Media	Rango	Media	Rango
DM1								
NPH vs Insulina Glargina	7,69	7,10 - 7,90	7,52	7,00 - 7,87	7,49	6,50 - 7,70	—	—
NPH vs Insulina Detemir	8,21	7,60 - 8,60	7,97	7,60 - 8,41	—	—	7,86	7,60 - 8,30
DM2								
NPH vs Insulina Glargina	8,68	8,60 - 9,00	7,67	6,97 - 8,44	7,67	6,96 - 8,24	—	—
NPH vs Insulina Detemir	7,94	7,83 - 8,09	7,49	7,48 - 7,52	—	—	7,55	7,46 - 7,63

Fuente: Elaboración propia a partir de los estudios localizados en la revisión

Tabla 10. Niveles de HbA1c antes y después del tratamiento con análogos de insulina de acción rápida o con insulina IRH

TIPO DIABETES	ANTES		DESPUÉS					
			IRH		LIPRO		ASPART	
	Media	Rango	Media	Rango	Media	Rango	Media	Rango
DM1								
IRH vs Insulina Lispro	8,08	7,07 - 10,95	7,84	6,20 - 7,84	—	—	—	—
IRH vs Insulina Aspart	8,10	7,40 - 8,32	7,93	7,35 - 8,18	—	—	—	—
DM2								
IRH vs Insulina Lispro	9,33	8,80 - 10,40	8,26	8,00 - 8,40	8,13	8,00 - 8,20	—	—
IRH vs Insulina Aspart	7,83	—	7,10	—	—	—	6,91	—

Fuente: Elaboración propia a partir de los estudios localizados en la revisión

Coste efectividad

Se ha calculado el ratio coste-efectividad (RCE) para cada estrategia evaluada como el coste por unidad reducida en el porcentaje de HbA1c (coste/porcentaje de reducción de HbA1c). Asimismo se ha calculado el ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de las estrategias comparadas como:

$$\text{RCEI} = \Delta C / \Delta E = (C_1 - C_2) / (E_1 - E_2)$$

Ya que se ha considerado como alcance temporal del análisis un período de 1 año, no se han aplicado tasas de descuento ni a costes ni efectos.

Análisis de sensibilidad

Se ha realizado análisis de sensibilidad sobre la variable de efectividad, según los valores máximos y mínimos del rango de valores de la reducción de HbA1c.

En primer lugar se realiza un análisis umbral, para identificar si los cambios en la variable reducción de HbA1c determinan diferencias en los RCE (Ratios Coste Efectividad). Posteriormente, se ha realizado un análisis de sensibilidad sobre los resultados en términos del RCEI (Ratio Coste Efectividad Incremental) de cada alternativa según cambios en la efectividad de las insulinas y análogos utilizados en pacientes DM1 y DM2.

Resultados de la evaluación económica

1. Costes

Los costes al año de tratamiento con cada una de las alternativas evaluadas oscilan entre 1.424,81€ con insulina lispro y 1.742,36€ con las insulinas aspart e Insulina Regular Humana, de igual coste (Tabla 11).

2. Efectividad

La efectividad obtenida, medida en términos de reducción de HbA1c, se resume en la tabla 12. Señalamos algunos de los resultados más importantes.

En pacientes diabéticos tipo 1, la mayor efectividad en términos de reducción de HbA1c tras un año de tratamiento se obtiene con el análogo detemir (re-

ducción del 4,26%) en el caso de las insulinas de acción lenta y con el análogo lispro (reducción del 4,33%), en el caso de las insulinas de acción rápida.

Los resultados en pacientes con DM2 muestran al análogo glargina como el tratamiento de acción lenta más efectivo (reducción del 11,64%) y al análogo lispro como el más efectivo de los tratamientos de acción rápida (reducción del 12,86%).

Tabla 11. Coste anual de tratamiento de la diabetes según insulina usada

Tipo de Insulina	COSTE ANUAL (euros 2006)
Inulina NPH	1.428,46
Análogo de acción lenta Glargina	1.516,06
Análogo de acción lenta Detemir	1.516,06
Insulina Regular Humana	1.742,36
Análogo de acción rápida Lispro	1.424,81
Análogo de acción rápida Aspart	1.742,36

Fuente: Elaboración propia

Tabla 12. Efectividad del tratamiento según tipo de diabetes e insulina

TIPO DE DIABETES	INSULINAS		Reducción en unidades porcentuales de los niveles de HbA1c		Porcentaje de Reducción en los niveles de HbA1c	
	Evaluación	Alternativas de comparación	Valor Medio	Rango	Valor Medio	Rango
DM 1	Análogos de insulina de acción lenta	NPH	0,21	-0,79-0,95	2,64	-10,75-11,52
		Glargina	0,20	-0,60-1,40	2,60	-8,45-17,72
		Detemir	0,35	-0,70-1,00	4,26	-9,21-11,63
	Análogos de insulina de acción rápida	IRH	0,21	-0,77-2,86	2,60	-10,64-29,69
		Lispro	0,35	-1,03-4,65	4,33	-14,57-42,47
		Aspart	0,30	-0,40-0,52	3,70	-5,41-6,25
DM 2	Análogos de insulina de acción lenta	NPH	0,73	0,24- 1,32	8,78	2,92-15,45
		Glargina	1,01	0,36- 2,04	11,64	4,19-22,67
		Detemir	0,39	-0,41-0,63	4,,5	-5,,24-7,79
	Análogos de insulina de acción rápida	IRH	0,90	0,80- 2,00	10,49	9,09-19,23
		Lispro	1,20	0,80- 2,20	12,86	9,09-21,15
		Aspart	0,92	—	11,75	—

Fuente:..Elaboración propia a partir de la literatura

3. Coste efectividad

3.1. Coste efectividad del tratamiento de la DM1 con insulinas de acción lenta

Considerando de forma conjunta resultados en términos tanto de costes como de efectividad, la estrategia consistente en suministrar el análogo de insulina gárglina está dominada por las otras dos opciones planteadas en el análisis, NPH y detemir, siendo la primera de igual o mayor coste que éstas y proporcionando menos efectividad que ambas.

De las dos estrategias elegibles, la NPH resulta menos costosa, pero también menos efectiva que detemir, dependiendo en este caso la elección de una u otra estrategia del contexto (restricción presupuestaria), siendo necesario además explicitar unos criterios de decisión (maximizar efectividad o minimizar costes) (Tabla 13 y Gráfico 1).

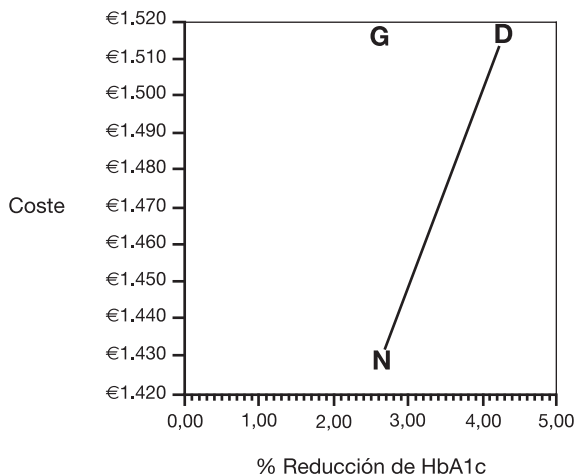
Tabla 13. Análisis coste efectividad del tratamiento de DM1 con análogos de insulinas de acción lenta

Estrategia	Coste (euros 2006)	Incremento de coste (euros 2006)	Efectividad como % reducción en HbA1c	Incremento de efectividad	RCE	RCEI
NPH	1.428,46	-	2,64	-	541,08	-
DETEMIR	1.516,06	87,6	4,26	1,62	355,88	54,07
GLARGINA	1.516,06	87,6	2,6	-0,04	583,10	Dominada

Fuente: Elaboración propia.

Esta relación la observamos en el Gráfico 1, donde se representan las estrategias evaluadas en términos de su coste y su efectividad. La estrategia gárglina (G) se encuentra a la izquierda y por encima de las otras dos estrategias, lo que refleja su menor efectividad y mayor coste, quedando por tanto dominada. En el gráfico se puede observar que las estrategias NPH (N) y detemir (D) están unidas por una línea, que representa una “frontera de coste-efectividad”.

Gráfico 1. Plano coste efectividad de las opciones de tratamiento de la DM1 con análogos de insulina de acción lenta.



Fuente: Elaboración propia

3.2. Coste efectividad del tratamiento de la DM1 con insulinas de acción rápida

El tratamiento para la DM1 con análogos de insulina de acción rápida más efectivo es la insulina lispro, siendo esta estrategia dominante sobre las otras dos, ya que es más efectiva y menos costosa que las Insulinas Regular Humana y la insulina aspart (Tabla 14 y Gráfico 2).

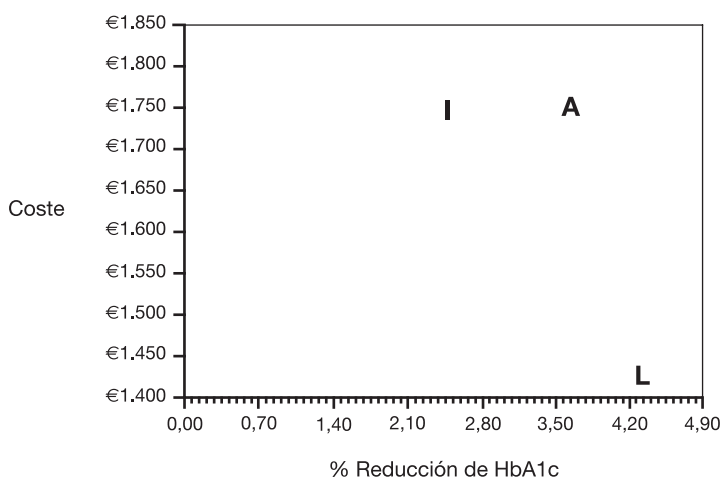
Tabla 14. Análisis coste efectividad del tratamiento de DM1 con análogos de insulinas de acción rápida

Estrategia	Coste (euros 2006)	Incremento de coste (euros 2006)	Efectividad como % reducción en HbA1c	Incremento de efectividad	RCE	RCEI
LISPRO	1.424,81	—	4,33		329,05	
ASPART	1.742,36	317,55	3,70	-0,63	470,90	Dominada
IRH	1.742,36	317,55	2,60	-1,73	670,13	Dominada

Fuente: Elaboración propia.

En el plano coste-efectividad (Gráfico 2) podemos ver gráficamente este resultado pues las opciones Insulina Regular Humana (I) y aspart (A) aparecen representadas por encima de la opción lispro (L), es decir, que tienen mayor coste y a la izquierda, esto es, son menos efectivas en términos de porcentaje de reducción de HbA1c.

Gráfico 2. Plano coste efectividad de las opciones de tratamiento de la DM1 con análogos de insulina de acción rápida.



Fuente: Elaboración propia

3.3. Coste efectividad del tratamiento de la DM2 con insulinas de acción lenta

La estrategia consistente en tratar a los pacientes que tienen DM2 con insulina lenta detemir queda dominada por las otras alternativas evaluadas. El tratamiento con NPH es el más barato de los tres, pero la efectividad de glargina es mayor, no existiendo dominancia entre dichas alternativas. En este caso, la elección de una u otra estrategia dependerá del criterio de decisión, así como del contexto de la toma de decisiones (Tabla 15 y Gráfico 3).

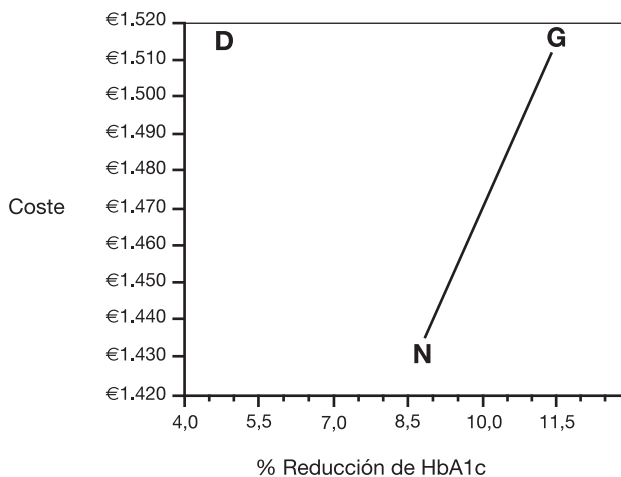
Gráficamente, al igual que el caso de DM1 con insulinas de acción lenta, tenemos en el plano coste efectividad dos opciones que forman la frontera coste-efectividad Insulina Humana de Acción lenta (N) y glargina (G).

Tabla 15. Análisis coste efectividad del tratamiento de DM2 con análogos de insulinas de acción lenta

Estrategia	Coste (euros 2006)	Incremento de coste (euros 2006)	Efectividad como % reducción en HbA1c	Incremento de efectividad	RCE	RCEI
NPH	1.428,46	—	8,78		162,69	
DETEMIR	1.516,06	87,60	4,75	-4,03	319,17	Dominada
GLARGINA	1.516,06	87,60	11,64	2,86	130,24	30,629371

Fuente: Elaboración propia.

Gráfico 3. Plano coste efectividad de las opciones de tratamiento de la DM2 con análogos de insulina de acción lenta.



Fuente: Elaboración propia

3.4. Coste efectividad del tratamiento de la DM2 con insulinas de acción rápida

Considerando las insulinas de acción rápida para el tratamiento de la DM2 ocurre igual que vimos en el caso de la DM1, esto es, la estrategia de tratamiento con el análogo de insulina lispro domina a las otras dos alternativas (es menos costosa y más efectiva que éstas) (Tabla 16 y Gráfico 4).

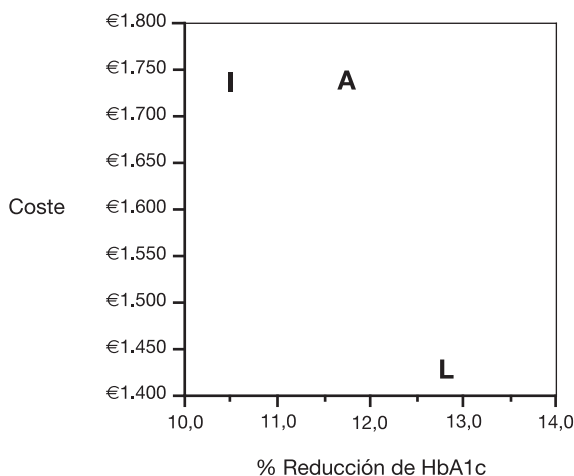
Tabla 16. Análisis coste efectividad del tratamiento de DM2 con análogos de insulinas de acción rápida

Estrategia	Coste (euros 2006)	Incremento de coste (euros 2006)	Efectividad como % reducción en HbA1c	Incremento de efectividad	RCE	RCEI
LISPRO	1.424,81	—	12,86		10,79	
ASPART	1.742,36	317,55	11,75	-1,11	148,28	Dominada
IRH	1.742,36	317,55	10,49	-2,37	166,09	Dominada

Fuente: Elaboración propia.

Gráficamente en el plano coste efectividad puede apreciarse que las estrategias dominadas aspart (A) e IRH (I) se encuentran por encima (luego son más costosas) y a la izquierda (son menos efectivas) de la opción Lispro (L).

Gráfico 4. Plano coste efectividad de las opciones de tratamiento de la DM2 con análogos de insulina de acción rápida.



Fuente: Elaboración propia

4. Análisis de sensibilidad de los resultados

El análisis umbral sobre la efectividad de los tratamientos, indica los valores de efectividad que actúan como punto de inflexión en el comportamiento de la variable coste efectividad. Así, a partir de un determinado valor el medicamento con mayor RCE, esto es, el que supone un mayor coste por unidad de resultado, cambia de posición respecto a las otras alternativas, pasando a ser la menos coste efectiva otras de las alternativas evaluadas.

En la Tabla 17 se resumen los resultados obtenidos en el análisis. En la columna “Umbral” se recoge el valor de efectividad de cada alternativa terapéutica a partir del cual se produce un cambio en las posiciones entre medicamentos según su coste efectividad. En los casos en los que se indica “no umbral”, no se producen cambios en las posiciones relativas de las alternativas como son los casos de diabetes tipo 1 con la insulina de acción rápida IRH en los que se mantiene el aspart con mayor RCE y los casos para diabetes tipo 2 (acción lenta detemir y acción rápida aspart).

Las columnas (min;umbral) y (umbral;max) indican las estrategias más costo efectivas desde una disminución 0 de HbA1c hasta el valor umbral y desde éste hasta una disminución máxima respectivamente. Esto es, que la columna (min; umbral) indica la estrategia más costo efectiva siempre que la disminución de HbA1c sea igual o inferior al valor umbral, mientras que (umbral;max) se refiere

a la estrategia más costo efectiva siempre que la disminución de HbA1c sea mayor del valor umbral. Por ello, cuando en la columna primera “Umbral” no aparece un valor sino la expresión “no umbral” vemos que no existen cambios de estrategia en las dos últimas columnas (min; umbral) y (umbral;max) puesto que no se producen cambios en las posiciones entre medicamentos según su coste efectividad mientras que en el resto se observan los cambios entre una opción y otra.

Finalmente, el análisis de sensibilidad basado en los RCEI revela qué cambios en la efectividad de los diferentes fármacos tienen un impacto reducido o nulo en cuanto a la alternativa con mejor valor en términos de su coste efectividad (Gráficos 5 a 8).

En cada caso, la alternativa de menor coste (caso base) se representa constante con valor cero, ya que los RCEI de las restantes alternativas se calculan en referencia a ese valor.

Tabla 17. Análisis de sensibilidad umbral

Diabetes	Análogo de Insulina		% reducción niveles de HbA1c UMBRAL	Mayor RCE	
				(min; umbral)	(umbral; max)
DM1	Acción lenta	NPH	4,64	Detemir	Glargina
		Glargina	4,63	Glargina	NPH
		Detemir	5,40	NPH	Glargina
	Acción rápida	IRH	No umbral	Aspart	Aspart
		Lispro	13,95	Lispro	IRH
		Aspart	3,22	Aspart	IRH
DM2	Acción rápida	NPH	5,02	NPH	Detemir
		Glargina	5,23	Glargina	Detemir
		Detemir	No umbral	Detemir	Detemir
	Acción rápida	IRH 0,93	11,78	IRH	Aspart
		Lispro	No umbral	IRH	IRH
		Aspart	No umbral	Aspart	Aspart

Fuente: Elaboración propia.

A partir de la fórmula de RCEI, la interpretación de los gráficos del análisis de sensibilidad es muy intuitiva.

$$\text{Sea: RCEI} = (C_A - C_{\text{Base}}) / (E_A - E_{\text{Base}})$$

El numerador de esa relación es siempre positivo, ya que por definición el caso base es el de menor coste de las alternativas evaluadas. Además, en este caso concreto el análisis de sensibilidad se realiza únicamente sobre variables de resultado, por tanto la relación de costes no cambia y permanece siempre positiva.

En cambio, el denominador puede tomar valores tanto positivos como negativos. Si toma valores positivos, entonces la opción A es más efectiva que el caso base, de modo que no se puede hablar de dominancia y la decisión se debe tomar en función de unos criterios explícitos, como comentamos con anterioridad. En el caso de que sea menor que cero, entonces la alternativa tomada como caso base es más efectiva que la alternativa A, quedando ésta dominada por el caso base (mayor coste y menor efectividad).

Todo lo anterior aplicado a los gráficos de sensibilidad se traduce en la siguiente regla:

a) Análisis de sensibilidad de la efectividad de las insulinas de acción lenta sobre DM1 (caso base nph)

Tomando como caso base la alternativa NPH, se puede observar que se producen cambios en las relaciones de dominancia entre las alternativas NPH y Detemir ante cambios en la efectividad de esos mismos tratamientos. Sin embargo, cambios en la efectividad de glargina dejan las posiciones inalteradas. En todos los casos la opción glargina es dominada por NPH y Detemir. (Gráfico 5).

b) Análisis de sensibilidad de la efectividad de las insulinas de acción rápida sobre DM1 (caso base lispro)

En el caso de las insulinas de acción rápida para pacientes DM1, el caso base viene dado por el tratamiento con insulina lispro. En los gráficos se puede observar que en gran parte de las situaciones planteadas la insulina lispro domina a las Insulina Regular Humana y aspart, excepto en casos puntuales de baja efectividad de lispro (Gráfico 6.A) o alta efectividad de aspart (Gráfico 6.B). En el caso de la Insulina Regular Humana, donde los rangos de efectividad obtenidos en la literatura aconsejan un análisis de sensibilidad que recoja altos niveles de efectividad, a partir de una reducción de 0,7 en el porcentaje de HbA1c con IRH no existe dominancia de lispro sobre esta opción, siendo ambas alternativas elegibles, dependiendo de los criterios de decisión (Gráfico 6.C).

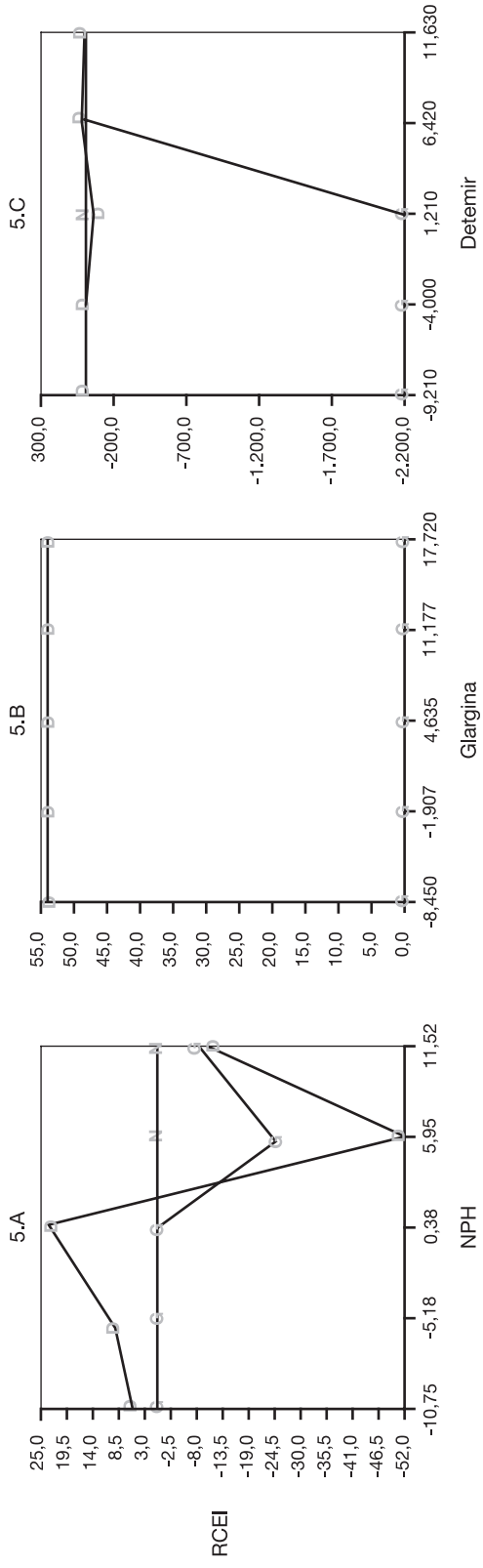
c) Análisis de sensibilidad de la efectividad de las insulinas de acción lenta sobre DM2 (caso base nph)

Repitiendo el análisis para pacientes DM2 con insulina de acción lenta, el caso base es de nuevo la insulina NPH. También en este caso la estrategia dominada es detemir. Las relaciones entre NPH y detemir son diversas, siendo necesario el establecimiento de una regla de decisión explícita (Gráfico 7).

d) Análisis de sensibilidad de la efectividad de las insulinas de acción rápida sobre DM2 (caso base lispro)

Finalmente, en el análisis de sensibilidad en pacientes DM2 con insulinas de acción rápida, ocurre una situación parecida a la encontrada en el caso de pacientes DM1, con una amplia dominancia de Lispro sobre las otras alternativas (Gráfico 8).

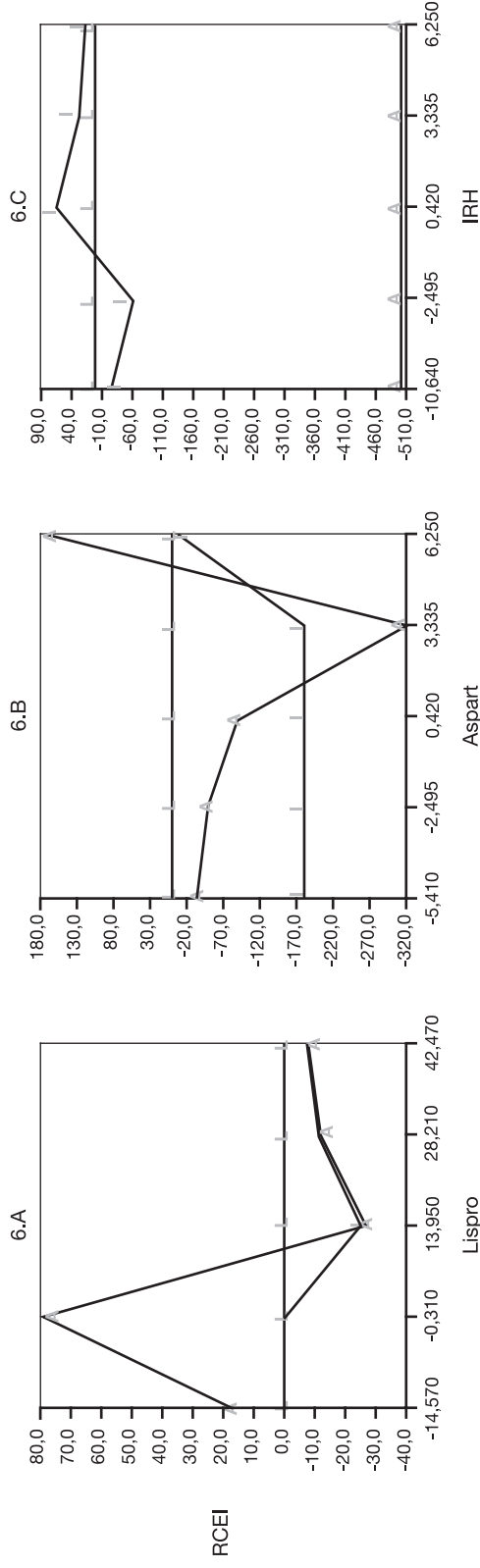
Gráfico 5. Análisis de sensibilidad de la efectividad de las insulinas de acción lenta en DM1.



N: Insulina NPH; G: Glargina; D: Detemir

Fuente: Elaboración propia

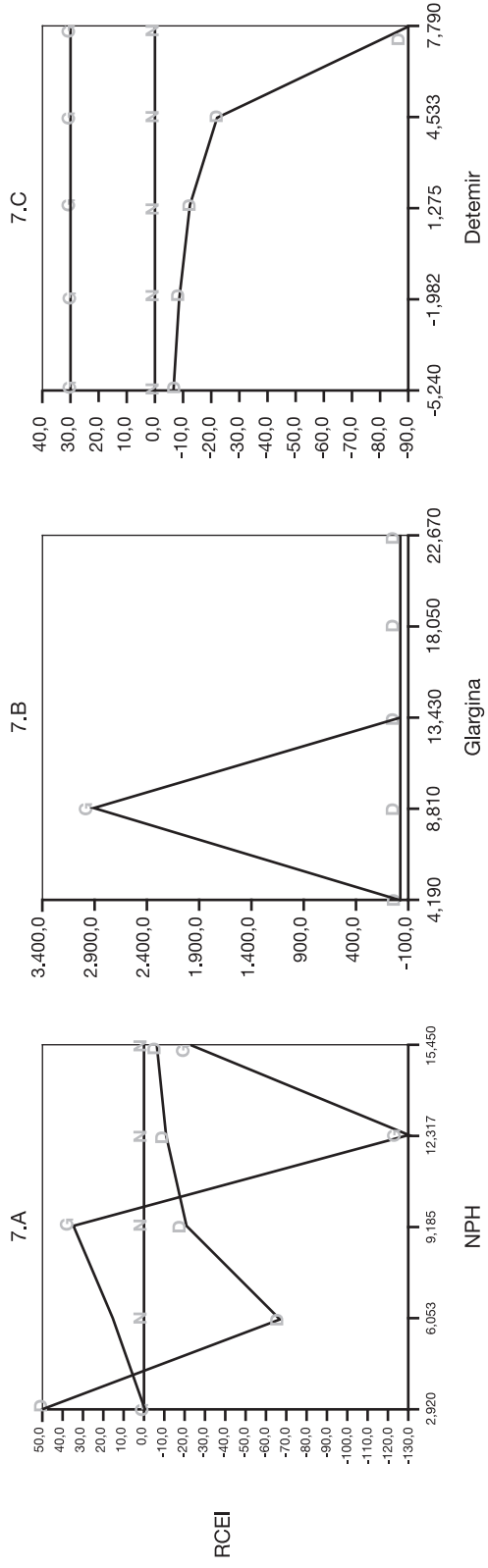
Gráfico 6. Análisis de sensibilidad de la efectividad de las insulinas de acción rápida en DM1.



Fuente: Elaboración propia

I: Insulina Regular Humana; A: Aspart; L: Lispro

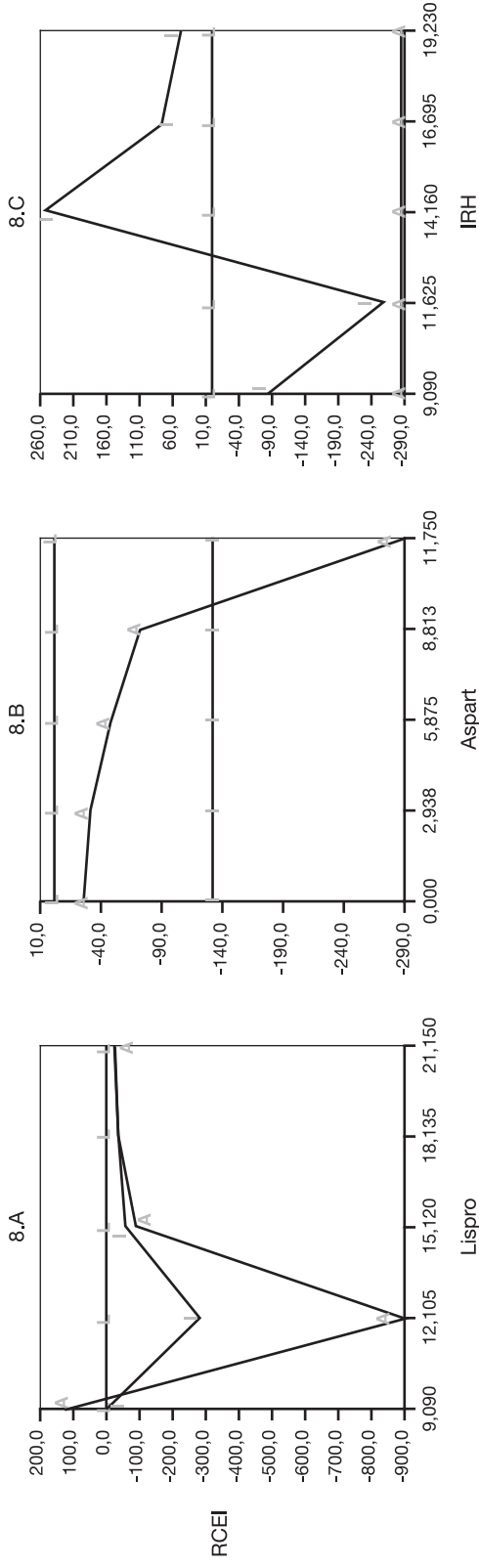
Gráfico 7. Análisis de sensibilidad de la efectividad de las insulinas de acción lenta en DM2.



N: Insulina NPH; G: Glargina; C: Glargina; D: Detemir

Fuente: Elaboración propia

Gráfico 8. Análisis de sensibilidad de la efectividad de las insulinas de acción rápida en DM2.



Fuente: Elaboración propia

I: Insulina Regular Humana; A: Aspart; L: Lispro

Limitaciones de la evaluación económica

Comenzamos este apartado haciendo referencia a la limitación sobre la no se consideración de factores de riesgo individuales de los pacientes, tales como: índice de masa corporal, edad, tiempo transcurrido desde diagnóstico de la enfermedad, tabaquismo, enfermedades concomitantes (dislipidemias, colesterol, hipertensión arterial, etc.).

Por otro lado, los ensayos clínicos encontrados en la literatura no permiten disponer de datos a medio/ largo plazo sobre el uso y la efectividad tanto de los análogos de la insulina de acción rápida, como de los de acción lenta, no siendo posible hacer extrapolaciones sobre los efectos adversos que a lo largo del tiempo pueden padecer los pacientes diabéticos que como se indica anteriormente en la revisión de literatura.

Discusión

La presente revisión sobre la efectividad de los análogos de la insulina ha detectado un escaso número de estudios, que permitan establecer conclusiones sobre la significación clínica de los resultados: dos estudios sobre la efectividad de los análogos de acción rápida, siete sobre la insulina glargina y cuatro sobre la insulina detemir.

Para la revisión de los análogos de acción rápida y la glargina hemos partido de dos revisiones recientes, realizando una actualización de aquellas cuestiones que los autores consideraron con falta de evidencia y que se adecuaron a los objetivos de nuestra revisión.

No se han encontrado estudios diseñados para evaluar el efecto de los análogos de la insulina (de acción rápida y lenta) en mortalidad, complicaciones crónicas de la diabetes, modificaciones en el número de ingresos hospitalarios, calidad de vida y cumplimiento terapéutico, así como la eficacia y seguridad en mujeres diabéticas embarazadas o con diabetes gestacional y sus hijos.

La calidad metodológica de los estudios ha sido baja, principalmente por la ausencia de enmascaramiento en pacientes y clínicos. Esta cuestión constituye una importante fuente de sesgo de información, que se ha visto que genera una tendencia a sobreestimar el efecto de la intervención. Esto podría haber sido minimizado con el cegamiento de los profesionales sanitarios que realizaban el seguimiento clínico y analítico del estudio.

Las medidas de resultado presentadas en los estudios en cuanto seguridad, englobaban efectos adversos, donde se incluían los episodios de hipoglucemia. Por las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los análogos de la insulina, se ha postulado un beneficio en la reducción de episodios de hipoglucemia. La incidencia observada de los episodios hipoglucémicos debe cuestionarse dada la variabilidad en su definición en los estudios incluidos y la no sistematización de la confirmación analítica. Esto, unido a la ausencia de enmascaramiento, sugiere que los resultados aportados para los eventos de hipoglucemias sintomáticas no confirmadas deban ser cuestionados por el riesgo de sesgo de información de los pacientes.

Sobre la efectividad de los análogos de acción rápida de la insulina

La revisión sistemática Cochrane de Siebenhofer A et al²¹ incluyó 49 estudios. Los autores concluyeron para las personas con diabetes tipo 1, que la HbA1c disminuyó levemente, aunque de forma significativa, al utilizar análogos de acción rápida de la insulina. En personas con diabetes tipo 2 no mostraron superioridad alguna sobre la HbA1c. La incidencia de hipoglucemia global fue comparable. Los resultados fueron similares para la insulina aspart y lispro.

Los autores presentaron las siguientes limitaciones: diseño heterogéneo de los estudios, deficiente calidad metodológica, escaso periodo de seguimiento de máximo 12 meses, definiciones proclives al sesgo de las hipoglucemias severas y exclusión de pacientes con complicaciones microvasculares clínicamente importantes que limitaban el análisis de efectos adversos.

En la actualización de esta revisión, sólo se han localizado dos ensayos clínicos que cumplan con los criterios de selección. Ambos se desarrollaron en personas con diabetes tipo 1, uno de ellos con insulina aspart y otro con insulina aspart bifásica. Los resultados obtenidos sobre el control de la HbA1c son contradictorios, ya que en uno de ellos a los 36 meses encuentra un aumento de este parámetro en ambos grupos de tratamiento, aunque significativamente menor en los tratados con el análogo; en el otro estudio la HbA1c disminuye de forma comparable para ambos tratamientos a las 16 semanas de seguimiento.

La efectividad de la insulina aspart sobre el perfil lipídico es semejante a la de la insulina regular humana; tampoco se observan diferencias en los requerimientos insulínicos, ni en la incidencia de efectos adversos entre tratamientos (aspecto coincidente con la revisión de Siebenhofer A²¹).

Dado que sólo hemos encontrado un estudio que mida la ganancia ponderal, y que éste presente deficiencias metodológicas, consideramos no adecuado establecer conclusiones.

Respecto a la incidencia de episodios hipoglucémicos, en base a los dos estudios incluidos, es comparable para ambos grupos de tratamiento. Aunque las tasas aportadas en los estudios son definidas de forma diferente, se puede concluir que no hay diferencias entre tratamientos para la incidencia de cualquier episodio hipoglucémico, su predominio diurno o nocturno y la incidencia de episodios mayores. En cuanto a las hipoglucemias menores hay discordancia en los resultados, ya que, Mortensen H et al³² no observaron diferencia en la incidencia, frente a Home PD et al³⁰ que observó un mayor riesgo de sufrir episodios menores en el grupo tratado con insulina aspart.

No se han encontrado estudios diseñados para valorar los posibles efectos sobre mortalidad, morbilidad asociada, perfil de seguridad en embarazadas y neo-

natos y sobre la calidad de vida. Debido al periodo máximo de seguimiento de los sujetos de 36 meses y a la exclusión de personas con complicaciones microvasculares, la presente revisión no aporta información sobre la eficacia y seguridad a largo plazo. Tampoco se ha medido el grado de cumplimiento como importante modificador de efecto, en especial para la introducción de nuevas modalidades terapéuticas.

El método de cegamiento de los dos ensayos clínicos incluidos en nuestra revisión fue abierto, sin ser justificado en el apartado de método o en la discusión del artículo original. En 39 ensayos de la revisión de Siebenhofer A²¹, el diseño también fue abierto, frente a tres estudios diseñados a doble ciego: Gale EAM⁵⁶ y Home PD⁵⁷ utilizaron cartuchos para la administración mediante bolígrafos y Zinman B⁵⁸ en bombas de infusión continua. Aunque la revisión de Siebenhofer A et al señala que estos tres estudios, a pesar del cegamiento, presentan deficiencias metodológicas, el hecho de que existan en la literatura ensayos a doble ciego con esta nueva tecnología, nos hace pensar que es factible un diseño metodológico en este sentido, que incremente fiabilidad de los resultados.

Consideramos que la deficiente calidad metodológica de los dos ensayos clínicos detectados, el recortado periodo de seguimiento de los sujetos, la falta de homogeneidad en los resultados obtenidos y las variables medidas, no aportan mayor evidencia al perfil de eficacia y seguridad de los análogos de acción rápida de la insulina. Es por ello, que no sería recomendable asumir estos resultados frente a la revisión Cochrane anterior.

Se ha postulado un beneficio añadido del uso de análogos de acción rápida de la insulina, por la ventaja que otorga que la administración del fármaco sea inmediatamente antes de comer, y que favorezca un estilo de vida menos estructurado y con mayor flexibilidad en los horarios de comidas y en la realización de actividad física, pero esto no ha sido contrastado con mejoría de la satisfacción o de la calidad de vida de los pacientes^{45, 59, 60}.

Sobre la efectividad de la insulina de acción lenta glargina

La revisión de Warren E et al establece sus conclusiones en base a la valoración de seis estudios: 4 realizados en sujetos con diabetes tipo 1 y dos realizados en sujetos con diabetes tipo 2. Los criterios de selección de los estudios difieren a los de nuestra revisión ya que incluyeron revisiones sistemáticas y estudios de costes, una duración del tratamiento de al menos cuatro semanas, y la variables resultado se limitaban al control glucémico y la incidencia y severidad de las hipoglucemias.

Diabetes tipo 1

En personas con diabetes tipo 1, Warren E et al²³ concluyeron que la insulina glargina era más efectiva que la insulina NPH en la reducción de la glucemia basal en sangre total, pero no en reducir la hemoglobina glucosilada.

En personas con diabetes tipo 2 en tratamiento con antidiabético orales y mal control metabólico, la insulina glargina no resultó ser más efectiva que la insulina NPH, en reducir la hemoglobina glucosilada o la glucemia basal en sangre total.

La evidencia sobre el control de las hipoglucemias se expone en dicha revisión de forma más controvertida, ya que la insulina glargina mostró ser superior a la NPH sobre el control de las hipoglucemias nocturnas aunque con limitaciones: sólo en los estudios que comparan insulina glargina frente a insulina NPH con una dosis al día y con la formulación de la glargina HOE901. Mientras que no mostró superioridad para el control de hipoglucemias sintomáticas o hipoglucemias severa.

Warren E et al²³ expusieron como limitación a estas conclusiones, el escaso número de estudios encontrados, el elevado porcentaje de sujetos en tratamiento con mas de una dosis de insulina NPH, que los estudios no diferenciaban los resultados en función del régimen de insulina NPH y por último, que el periodo de ajuste de la dosis de insulina en base al valor de la glucemia basal venosa en sangre total, fuera de duración variable, por lo que consideraron que esta variable no podría establecerse como variable independiente de eficacia. Esto unido a que todos los estudios fueron diseñados sin enmascaramiento.

La revisión realizada en los sujetos con diabetes tipo 1 no aportó resultados significativos a la revisión de Warren E et al²³, ya que sólo se ha detectado un estudio³² que cumplan los criterios de selección. En este estudio se siguen excluyendo el valor de la glucemia basal en sangre venosa como variable resultado de control metabólico.

A diferencia del estudio de Warren E et al²³, el estudio de Porcellatti F et al³⁶, observó una disminución significativa de la hemoglobina glucosilada al año de seguimiento, en los sujetos en tratamiento con insulina glargina, respecto al situación basal (7,1%) y frente al grupo en tratamiento con insulina NPH. Esta discordancia, puede atribuirse a que los estudios que incluidos en la revisión de Warren E et al²³, tuvieron un periodo medio de seguimiento inferior (28 semanas). Consideramos que esta aportación sobre la mejoría del control glucémico en base al valor de la HbA1c, debe ser corroborada en otros estudios de mayor tiempo de seguimiento.

Además esta mejoría de la hemoglobina glucosilada en el grupo con insulina glargina no se correspondió con una mejoría en los perfiles de glucemia capilar por automonitorización. Aunque la Asociación Americana de Diabetes, indica que el control glucémico debe establecerse en función del valor de la hemoglobina glucosilada y la automonitorización de la glucemia capilar⁶¹, a efectos de investigación, consideramos que el valor de la glucemia capilar puede esta sujeto a

importante variabilidad tanto por la realización de la técnica, como por los reflectómetros⁶² y es la hemoglobina glucosilada el parámetro que refleja de forma más estándar y fiable el estado glucémico del sujeto de los últimos tres meses⁶³.

La incidencia de hipoglucemia leve fue inferior en el grupo tratado con insulina glargina, así como la distribución horaria con menos episodios diurnos y nocturnos frente al tratamiento con insulina NPH. Esto es coincidente con la revisión de Warren E et al²³, donde ya observaban una superioridad de la glargina en la prevención de episodios hipoglucémicos de predominio nocturno.

De todas formas estos resultados deben cuestionarse dada la ausencia de ciego, la definición de episodio hipoglucémico de forma independiente a la existencia de síntomas y la diferencia en el número de veces que se administraba la insulina (glargina una vez al día vs insulina NPH cuatro veces al día). Llama la atención esta última cuestión, ya que a pesar de que la dosis total de insulina basal fuera similar en ambos grupos a estudio, la administración de insulina NPH cuatro veces al día, frente a una sola dosis de insulina glargina, podría estar favoreciendo el número de eventos de hipoglucemia.

Con el estudio incluido no podemos dar luz a lo planteado por Warren E et al²³, sobre la falta de evidencia de la insulina glargina sobre las hipoglucemias sintomáticas y las severas, ya que en el estudio de Porcellati F et al³⁶ no registraron el porcentaje de hipoglucemias sintomáticas y no tuvieron episodios de hipoglucemia severa en ningún grupo de tratamiento.

La falta de evidencia de la insulina glargina en la diabetes tipo 1, conlleva que la NICE mediante un grado de la recomendación D, proponga su elección en pacientes en tratamiento con insulina NPH y episodios de hipoglucemia nocturna, hiperglucemia matutina y dificultades en el autocontrol a lo largo del día o estén en tratamiento con análogos de acción rápida preprandiales⁶⁴.

Se mantiene la falta de evidencia de la efectividad y seguridad de la insulina glargina en mujeres con diabetes tipo 1 embarazadas y sus hijos.

Diabetes tipo 2

La presente revisión aporta sobre la de Warren E et al²³, la valoración en el análisis del control glucémico del comportamiento de la glucemia basal en sangre total y los valores de automonitorización de glucemia con reflectómetro, y la satisfacción de los pacientes ante ambas pautas de tratamiento.

El resto de variables evaluadas fueron similares a las de la revisión sistemática de la que partimos, por lo que no podemos determinar la efectividad de la insulina glargina frente a NPH en algunos de los resultados finales planteados: mortalidad, complicaciones crónicas de la diabetes, modificaciones en el número de ingresos hospitalarios, calidad de vida y cumplimiento terapéutico.

Es importante destacar la limitada validez de los estudios incluidos fundamentalmente por la ausencia de enmascaramiento, que nos hace sospechar la existencia de sesgo de información, sobreestimación del efecto en el grupo intervención y cambios en la adherencia al tratamiento que puede influir en la tasa de pérdidas^{65, 66}.

La evidencia disponible mantiene que la insulina glargina tiene un efecto comparable a la insulina NPH en el control glucémico; sólo un estudio³⁷ mostró superioridad de la glargina frente a la NPH, en el descenso de la HbA1c a las 24 semanas de seguimiento.

El comportamiento sobre la glucemia basal plasmática o en sangre venosa fue similar para ambas pautas de tratamiento.

Los resultados en cuanto a la automonitorización de la glucemia capilar fueron más variables, por lo que no podemos concluir sobre el beneficio de la insulina glargina frente a la insulina NPH; unido a la ausencia de significación estadística entre tratamientos para el valor de la HbA1c, que es el mejor parámetro bioquímico reflejo del estado hiperglucémico de los últimos tres meses⁵⁰.

La insulina glargina al igual que la insulina NPH no ha mostrado un beneficio sobre la mejoría de los parámetros de perfil lipídico: el estudio incluido que analiza esta variable justifica la disminución de los triglicéridos plasmáticos y el aumento del HDL colesterol a la terapia adyuvante con metformina.

Debido al perfil farmacocinético de la insulina glargina se ha postulado que los pacientes puedan necesitar mayores dosis de insulina de acción rápida antes de las comidas. Warren E et al²³ expone que en base a su revisión no hay datos suficientes para apoyen la significación de los cambios en las dosis media de insulina preprandial o de insulina basal. Los resultados de la presente revisión orientan a un incremento comparable de la dosis media insulínica con insulina glargina y con NPH, salvo en uno de los estudios incluidos³⁸.

Los efectos adversos de la insulina glargina son similares a los que se observan con la insulina NPH. La hipoglucemias y las reacciones en el lugar de la inyección, fueron los más frecuentes. En cuanto al peso corporal, la insulina glargina desencadenó un aumento de este semejante al de la insulina NPH.

La insulina glargina puede tener “in vitro” mayor afinidad por el receptor IGF-1 (factor de crecimiento análogo de la insulina) con aumento de su potencial mitogénico y un mayor riesgo de desarrollo y progresión de retinopatía diabética⁶⁷. Los estudios incluidos en la presente revisión no excluyen a sujetos con complicaciones crónicas asociadas a diabetes y sólo en el estudio de Fonseca V et al observaron efectos adversos del tipo de problemas vasculares en la retina o neuropatía.

La comparabilidad en la incidencia global de episodios de hipoglucemia (confirmada o no analíticamente) fue contradictoria: Yki-Jarvinen H et al³⁵, Frischie A et al³⁷, observaron que el número de pacientes que experimentaron episodios de hipoglucemia fue similar en los dos grupos de tratamiento, sin embargo, Riddle

MC et al³⁸ observaron menos episodios en el grupo tratado con insulina glargina. El número de episodios/paciente/año para los pacientes tratados con insulina glargina y NPH en el estudio de Riddle MC et al³⁸ a las 24 semanas de seguimiento, es muy superior a los acontecidos en ambos grupos de tratamiento, en el estudio de Yki-Jarvinen H et al³⁵ a las 36 semanas.

La revisión de Warren E et al²³, muestra resultados ambiguos respecto a las hipoglucemias sintomáticas y a las hipoglucemias severas, en base a la evidencia disponible. Nuestra revisión no esclarece esta cuestión para las hipoglucemia sintomáticas, ya que hay dos estudios que muestran datos comparables, frente al resto que detectan menor incidencia en los grupos tratados con insulina glargina. La menor tasa de hipoglucemias sintomáticas en el grupo tratado con insulina glargina, debe ser interpretada con cautela debido a las limitaciones metodológicas de los estudios ya comentadas y a las importantes diferencias entre los estudios en cuanto al umbral glucémico establecido para definir la hipoglucemia.

La incidencia de episodios de hipoglucemia severa fue muy baja o nula en los estudios sin diferencias entre grupos de tratamiento.

Respecto a las hipoglucemias nocturnas, coincidimos con Warren E et al²³, en la superioridad de la insulina glargina frente a la NPH, aunque este hecho tiene limitaciones metodológicas ya que la definición de hipoglucemia nocturna no es homogénea en los estudios y no siempre requirió la confirmación analítica del episodio sintomático, esto unido a la falta de enmascaramiento de los pacientes, se contribuye sobreestimar el efecto de la intervención.

La presente revisión aporta el conocimiento de la satisfacción de los sujetos en base a un sólo estudio, que mediante un cuestionario validado analiza la satisfacción ante el tratamiento instaurado y la percepción sobre la frecuencia de hipoglucemias. La puntuación global obtenida fue superior en los pacientes en tratamiento con insulina glargina.

Los resultados encontrados son coherentes con las recomendaciones realizadas en guías de práctica clínica relevantes^{9, 62}.

Sobre la efectividad de la insulina de acción lenta detemir

La mayoría de los estudios publicados para valorar eficacia y seguridad del detemir son en personas con diabetes tipo 1.

En diabetes tipo 1, los grupos en tratamiento con detemir experimentaron una reducción significativa de las cifras iniciales de glucemia basal venosa, capilar y el valor medio de los perfiles de automonitorización de glucemia capilar, respecto a los tratados con insulina NPH, aunque sin repercusión sobre los niveles de HbA1c, ya que en los estudios incluidos se observó una disminución no signi-

ficativa de este parámetro comparable entre los dos. La diferencia demostrada por Home P et al³⁰ entre los dos grupos intervención y el control debiera ser interpretada con cautela ya que el contraste de la media de HbA1c de los dos brazos con detemir podría conllevar una ponderación de los resultados del grupo intervención frente al control.

No se observaron diferencias entre los grupos de comparación para el número total de unidades de insulina al final del seguimiento.

El perfil y severidad de efectos adversos fue también comparable entre grupos.

Los datos aportados en los estudios sobre la incidencia hipoglucemias, de cualquier severidad y a cualquier hora del día fueron dispares ya que en un estudio observaron porcentajes similar en los grupos de comparación, y en los restantes mencionan diferencias entre grupos sin aportar datos de diferencia de media de número de eventos entre los tratados con insulina detemir y con NPH. La incidencia de hipoglucemias mayores y menores también se mostró similar entre los grupos, aunque el número de eventos hipoglucémicos menores experimentados por paciente fue inferior en los grupos tratados con detemir. La insulina detemir mostró un importante beneficio en la reducción del riesgo de hipoglucemias nocturnas en los tres estudios incluidos.

Respecto a la ganancia ponderal los estudios incluidos coincidieron en una ganancia ponderal en los grupos tratados con insulina NPH frente a una reducción o estabilización del peso corporal.

En diabetes tipo 2, la revisión de la literatura sólo ha detectado un estudio que cumpla los criterios de inclusión propuestos.

Consideramos que los criterios de selección propuesto en la actual revisión sobre el diseño tipo ensayo clínico controlado aleatorizado, que los fármacos hipoglucemiantes asociados fueran similares en los grupos de comparación y que el seguimiento de los sujetos fuera de al menos 3 meses, son criterios adecuados para valorar la eficacia y seguridad y que dan fiabilidad a los resultados obtenidos, especialmente a la hora de establecer conclusiones, aunque haya limitado el número de estudios encontrados. A pesar de ello, son numerosas las limitaciones metodológicas encontradas, especialmente la ausencia de enmascaramiento.

En personas con diabetes tipo 2 la insulina detemir mostró un efecto sobre el control metabólico similar a la insulina NPH; la incidencia de hipoglucemias de cualquier tipo se ha mostrado inferior con detemir así como menor ganancia ponderal. Consideramos que la evidencia aportada por un sólo estudio es limitada, especialmente cuando los resultados observados en otros artículos no son coincidentes^{68, 69, 70} (las dos últimas han sido excluidos de nuestra revisión), unido a la deficiencias metodológicas.

Conclusiones

Sobre la efectividad de los análogos de acción rápida

1. En adultos con diabetes tipo 1 los análogos de acción rápida de la insulina muestran un efecto ambiguo sobre la reducción de la hemoglobina glucosilada: los estudios encontrados, a diferencia de Siebenhofer A, muestran resultados comparables entre la insulina lispro y la regular humana, sin modificar la incidencia de episodios hipoglucémicos globales, incluidos los nocturnos.
2. La falta de detección de estudios realizados en personas con diabetes tipo 2 en la presente revisión, conlleva a mantener las conclusiones de Siebenhofer A donde no se observó superioridad de los análogos de acción rápida de la insulina sobre la hemoglobina glucosilada ni sobre la incidencia de hipoglucemias.

Sobre la efectividad de la insulina glargina

La presente revisión no aporta aspectos significativos sobre la revisión de Warren E et al, en la eficacia y seguridad de la insulina glargina en personas con diabetes tipo 1 y 2:

1. En la diabetes tipo 1 la insulina glargina no es más efectiva que la insulina NPH en reducir la hemoglobina glucosilada
2. En la diabetes tipo 2 la insulina glargina es al menos tan efectiva como la insulina NPH en reducir la hemoglobina glucosilada. El hallazgo de un solo estudio que muestre una disminución significativa del valor de la HbA1c al año de seguimiento con insulina glargina frente a NPH, debiera ser contrastada en otros estudios.
3. Se mantiene la falta de evidencia para concluir que la insulina glargina sea superior a la insulina NPH en el control de hipoglucemias sintomáticas o episodios severos en la diabetes tipo 1 y 2.
4. La insulina glargina produce menos episodios hipoglucémicos nocturnos que la insulina NPH.

Sobre la efectividad de la insulina detemir

En la diabetes tipo 1:

1. La insulina detemir proporciona un control glucémico similar al de la insulina NPH.
2. La insulina detemir no muestra superioridad frente a la NPH en la incidencia de hipoglucemias mayores y menores, sin embargo el riesgo de episodios de hipoglucemia nocturna fue inferior en los grupos tratados con detemir.
3. La insulina detemir mantiene el peso corporal o produce una disminución muy leve del mismo por lo que no se ha podido establecer la relevancia clínica del efecto sobre esta variable.

En la diabetes tipo 2, el hallazgo de un sólo estudio, sugiere interpretar de forma cautelosa los resultados y partir de las conclusiones mencionadas para la insulina glargina.

Sobre la evaluación económica

En pacientes con **DM1 tratados con insulina de acción lenta**, la opción de tratamiento con glargina queda dominada por las opciones NPH y detemir, esto es, ofrece una efectividad menor a un coste mayor o igual que las otras alternativas.

No existe relación de dominancia entre NPH y detemir, resultando la primera la opción de menor coste, pero también menos efectiva que detemir. En este caso, las alternativas NPH y detemir delimitan una frontera de coste-efectividad, dependiendo la elección de una estrategia sobre otra de criterios externos a la relación coste efectividad, relacionados con el contexto de toma de decisiones (restricción presupuestaria, coste efectividad de programas mutuamente compatibles) o de la existencia de criterios explícitos de decisión como, por ejemplo, la disponibilidad a pagar por unidad de efectividad.

En el caso de los pacientes con **DM1 tratados con insulina de acción rápida**, la insulina lispro domina a las alternativas Insulina Regular Humana y aspart, siendo algo más efectiva que éstas a un menor coste. Esta clara relación de dominancia determina que la elección de la estrategia lispro sobre Insulina Regular Humana y aspart es menos dependiente de factores no estrictamente de coste efectividad.

En pacientes con **DM2 tratados con insulina de acción lenta**, al igual que ocurre con la DM1, la opción de tratamiento con glargina es dominada por las alternativas NPH y detemir. La opción de menor coste es NPH, aunque en algunos escenarios ofrecería menor efectividad que detemir. Por tanto, la decisión sobre

insulina de acción lenta depende en gran medida del contexto y los criterios para la toma de decisiones que afectan al decisor.

En cuanto al uso de **insulinas de acción rápida en el tratamiento de la DM2**, la insulina lispro domina a las alternativas Insulina Regular Humana y aspart.

Finalmente los análisis de sensibilidad realizados muestran que cambios en la efectividad de los diferentes fármacos, tienen un impacto reducido o nulo en cuanto a la alternativa con mejor valor en términos de su coste efectividad.

Recomendaciones

Consideramos que se debe incrementar la investigación en la efectividad de los análogos de acción rápida y lenta de la insulina frente a la insulina regular y basal humana, con ensayo clínicos de mejor calidad metodológica, mayor duración y en grupos de pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales de forma concomitante, comorbilidad relacionada con la diabetes asociada y en embarazadas.

Es necesario realizar estudios a más largo plazo que evalúen el efecto de la glargina sobre mortalidad, aparición de complicaciones agudas y crónicas asociadas a la diabetes, calidad de vida, cumplimiento terapéutico y factores de riesgo cardiovascular, así como que incluyan a grupos con características especiales (mujeres embarazadas, ancianos y niños).

La insulina glargina y la insulina detemir aportan la ventaja de la dosis única y el menor riesgo de hipoglucemias frente a la insulina NPH, con un efecto equiparable en el control glucémico.

Sin embargo, el limitado tiempo de seguimiento de los sujetos, el diseño de los ensayos clínicos no orientado a evaluar resultados en salud (morbimortalidad, calidad de vida) y la ausencia de estudios comparativos de coste-efectividad a largo plazo y de buena calidad metodológica, sugieren que los análogos de acción lenta de la insulina estarían indicados en pacientes con alto riesgo de hipoglucemias, cuando éstas son frecuentes o constituyen un impedimento para mejorar el control o son de predominio nocturno y en los casos en que la dosis única, sea la solución a problemas de tipo asistencial o social.

Por ello se mantiene la recomendación de la insulina NPH como insulina basal de elección en el tratamiento de la diabetes tipo 1, y en la diabetes tipo 2 ante un mal control metabólico a pesar de dosis máximas de antidiabéticos orales; quedando los análogos de acción lenta de la insulina indicados en las circunstancias mencionadas anteriormente.

Referencias

1. Tamayo B, Fuare E, Roche MJ, Rubio E, Sanchez E, Salvador JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care*. 1997;20:534-6.
2. Botas P, Delgado E, Castaño G, Diaz C, Prieto J, Diaz FJ. Prevalencia de diabetes en Asturias. *Avances Diabetologia*. 2000;8:465-70.
3. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998;21:518-24.
4. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1414-31.
5. Orozco D, Gil V, Picó JA, Tobías J, Quirce F, Merino J. Mortalidad por Diabetes Mellitus en España: análisis comparativo entre provincias españolas en el período 1981-1986. *Aten Primaria*. 1995;15:349-56.
6. Ruiz Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral Sánchez E, Corral San Laureano F, Fernández Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades.
7. The DCCT Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1995; 44: 968-83.
8. Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus. *Clinical Practice Recommendations 2001*. *Diabetes Care* 24 (Suppl 1): 33-44.
9. National Institute for Clinical Excellence. Quick Reference Guide. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in adults. *Clinical Guideline 15*; July 2004. URL: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG015adultsquickrefguide> [disponible marzo 2007].
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
12. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.

13. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
14. Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH Jr, Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:1726-31.
15. Ficha técnica del producto y discusión científica. Aventis Pharma y EMEA, 2000.
16. Lantus®, Detemir®. Fichas técnicas. Disponibles en <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>
17. Lantus®. Scientific Discussion. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/lantus/lantus.htm>
18. Rosenstock J, Schwartz SL, Clarck ChM, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28 week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care*. 2001;24:631-6.
19. National institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes-insulin glargine. Technology Appraisal Guidance- N° 53. December 2002. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
20. Ratner RE, Hirsh IB, Neifing JL, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1137-42.
21. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Análogos de la insulina de acción rápida versus insulina humana corriente en pacientes con diabetes mellitus (revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 número 2. Oxford : Update Software Ltd. Disponible en : <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
22. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH, for the evidence-Based Medicine Working Group. User's guides to the medical literature, VI: how to use an overview. *JAMA*. 1994; 272: 1367-71.
23. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 2004;8(45).
24. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General, 2005. [consulta 7/9/200]. URL: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11economica.pdf>.
25. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.

26. Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J, Munz-Licha G, Delcroix C, Montaud-Raguideau N, Ducrocq R, Limal JM, Czernichow P. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. *Hormone Research*.2004; 62:265-71.
27. Carr KJ, Idama TO, Masson EA, Ellis K, Lindow SW. A randomised controlled trial of insulin lispro given before or after meals in pregnant women with type 1 diabetes the effect on glycaemic excursion. *J Obstet Gynaecol*.2004; 24:382-6.
28. Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technology Assessment*.2004; 8.
29. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, Pieber TR. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Int Med*. 2005; 165:1337-44.
30. Home PD, Hallgren P, Usadel KH, Sane T, Faber J, Grill V, Friberg HH. Pre-meal insulin aspart compared with pre-meal soluble human insulin in type 1 diabetes. *Diab Res Clin Pract*.2006;71:131-9.
31. Home PD, Lindholm A, Riis A, and European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diab Med*. 2000;17:762–70.
32. Mortensen H, Kocova M, Teng LY, Keiding J, Bruckner I, Philotheou A. Biphasic insulin aspart vs. human insulin in adolescents with type 1 diabetes on multiple daily insulin injections. *Pediatr Diabetes*.2006;7:4-10.
33. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, Scionti L, Bolli GB. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care*.2003; 26:1490-6.
34. Kudva YC, Basu A, Jenkins GD, Pons GM, Quandt LL, Gebel JA, Vogelsang DA, Smith SA, Rizza RA, Isley WL. Randomized controlled clinical trial of glargine versus ultralente insulin in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care*.2005; 28:10-4.
35. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, Vahatalo M, Virtamo H, Nikkila K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia*.2006; 49:442-51.
36. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L, et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabetic Medicine*.2004; 21:1213-20.

37. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU, and Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003; 138:952-9.
38. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, and Glargine Insulin. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003; 26:3080-6.
39. Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, Ramirez LA, Jimenez J, and LA Study Group. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res.* 2006; 37:495-501.
40. Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca TE. A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study. *Am J Med Sci.* 2004; 328:274-80.
41. Benedetti MM, Humburg E, Dressler A, Ziemen M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2003; 35:189-96.
42. Russell-Jones D, Bolinder J, Simpson R. Lower and more predictable fasting blood glucose and reduced risk of nocturnal hypoglycaemia with once daily insulin detemir versus NPH in subjects with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2002; 45 (Suppl.2): A51. Disponible en: <http://87.234.226.93/easd/customfiles/easd/38th/ProvProg02.html>
43. Roberts A, Bayer T, Munksgaard E, Lang H, Standl E. Efficacy and safety of 6-months treatment with insulin detemir in type 1 diabetic patients on a basal/bolus regimen [abstract]. *Diabetes.* 2001; 50:A129.
44. Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type I diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther.* 2004; 26: 724-36.
45. Vague P, Selam JL, Skeie S, DeLeeuw I, Elte JW, Haahr H, Kristensen A, Draeger E. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care.* 2003; 26: 590-6.
46. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29:1269-74.

47. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg JE, Abrams P, Landin-Olsson M, Hylleberg B, Lang H, Draeger E, and Safety and Suitability STEADINESS Study Group. Study to Evaluate the Administration of Detemir Insulin Efficacy. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*.2004; 27:1081-7.
48. Jovanovic L. Turning the tide: Type 2 diabetes trends in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*.2005;3:233-43.
49. Goday A, Serrano Ríos M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 306 – 315.
50. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalenci, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-1431.
51. Clua JL, Puig J, Queralt ML, Palau A. Análisis coste-efectividad de la automonitorización de la glucosa sanguínea en diabéticos tipo 2. *Gac Sanit* 2000;14(6):442-448
52. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit* 2002; 16: 511-520.
53. Jönsson B. Revealing the cost of type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002;45:S5-S12.
54. Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Estimated benefits of glycemic control in microvascular complications in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1997; 127: 788 – 795.
55. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005; 352: 174-83.
56. Orden de 14 de Octubre de 2005, por la que se fijan los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por Centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Orden 14 octubre de 2005. BOJA, nº 210 (27 de Octubre 2005).
57. Insulina detemir. Ficha de Novedades Terapéuticas. CADIME 2006 nº5. [acceso 19 de Diciembre del 2006]. Disponible en <http://www.easp.es/web/documentos/FNT/00010337documento.pdf>.
58. Insulina glargina. Ficha de Novedades Terapéuticas. CADIME 2006 nº5. [acceso 19 de Diciembre del 2006]. Disponible en <http://www.easp.es/web/documentos/FNT/00010338documento.pdf>
59. Gale EAM for de UK trial group. A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with type 1 diabetes on intensified insulin therapy. *Diabet Med*. 2000;17:209-14.
60. Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P for the UK insulin aspart study group. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial un type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*.1998;21:1904-9.

61. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui L, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes*. 1997;46:440-3.
62. Kotsanos JG, Vignati L, Huster L, Andrejasich C, Boogs MB, Jacobson AM et al. Health-related quality-of-life results from multinational clinical trials of insulin lispro. *Diabetes Care*. 1997;20:948-58.
63. Ross SA, Zinman B, Campos RV, Strack T. A comparative study of insulin lispro and human regular insulin in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure of oral hypoglycemic agents. *Clin Invest Med*. 2001;24:292-8.
64. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2007. Position Statement. *Diabetes Care*. 2007;30 (Suppl. 1): S4-41.
65. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2002; 48:436-72.
66. Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c. *Diabetes Care*. 2002; 25: 275-8.
67. National Institute for Clinical Excellence. Quick reference guide. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in adults. Clinical Guideline 15; July 2004.
68. Kunz R, Vist G, Oxman AD. Randomization to protect against selection bias in healthcare trials (Cochrane methodology review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
69. Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic Reviews In Health Care: Assessing The Quality Of Controlled Clinical Trials. *BMJ*. 2001; 323: 42-6.
70. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trub T. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000; 49: 999-1005.
71. Levemir®: Scientific Discussion. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/levemir/levemir.htm>
72. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. 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
73. Raslová K, Bogoev M, Raz I et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004; 66:193-201.

Anexo 1. Estrategia de búsqueda de análogos de acción rápida frente a insulina humana regular

Embase (interfaz www.embase.com)

No	Query Results	Results
#1	'insulin lispro'/de	134
#2	'insulin aspart'/de	679
#3	(insulin:ti AND analog*:ti) OR ('insulin analog':ab OR 'insulin analogs':ab OR 'insuline analogue':ab OR 'insuline analogues':ab)	1,012
#4	(insulin:ti AND derivat*:ti) OR ('insulin derivate':ab OR 'insulin derivatives':ab OR 'insuline derivative':ab OR 'insuline derivatives':ab)	290
#5	'insulin glulisine'/de	112
#6	'short acting insulin' AND [1989-2006]/py	211
#7	'short acting insulin'	272
#8	'fast acting insulin'	68
#9	'rapid acting insulin'	212
#10	b28 OR lysb28 OR prob29 OR humalog	2,054
#11	b28asp* OR novorapid	189
#12	novomix OR lispromix	57
#13	apidra	55
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3,542
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR 8 # OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 AND [humans]/ lim AND [embase]/lim AND [2004-2006]/py	777
#16	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'	167,768
#17	random*:ti,ab	367,024
#18	'double *2 blind':ti,ab	79,955
#19	#16 OR #17 OR #18	457,781
#20	#15 AND #19	117
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2004-2006]/py AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim)	119
#22	#20 OR #21	147
#23	inhal*:ti OR pump*:ti	44,225
#24	#21 NOT #23	113

Medline (interfaz Ovid)

No	Query Results	Results
1	*Insulin/aa [Analog\$ & Derivatives]	1418
2	insulin\$ analog\$.tw.	958
3	(insulin adj1 derivat\$).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	132
4	short acting insulin\$.tw.	253
5	fast acting insulin\$.tw.	74
6	rapid acting insulin\$.tw.	190
7	novel insulin\$.tw.	187
8	new insulin\$.tw.	281
9	(Lyspro\$ or Lispro\$).tw.	502
10	(B28 or LysB28 or ProB29).tw.	100
11	Humalog\$.tw.	85
12	Novorapid\$.tw.	6
13	(asp\$ adj B10).tw.	20
14	(B28-asp\$ or B28Asp\$).tw.	12
15	(insulin adj aspart\$).tw.	175
16	(Novomix or Lispromix).tw.	4
17	(Glulisine or Apidra).tw.	33
18	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	2669
19	randomized controlled trial.pt.	228994
20	Random Allocation/	57842
21	"Randomized-Controlled-Trials"/	46754
22	Double-Blind Method/	89114
23	Single-Blind Method/	10330
24	random\$.ti,ab.	375505
25	(double adj2 blind).ti,ab.	76196
26	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	520284
27	limit 26 to animal	73212
28	limit 26 to human [Limit not valid in: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations; records were retained]	444243
29	27 not 28	56442
30	26 not 29	463842
31	18 and 30	471
32	limit 31 to yr="2004 - 2006"	164
33	limit 18 to reviews <specificity>	42
34	META-ANALYSIS.mp.	24223
35	(meta-anal\$ or metaanal\$ or meta anal\$).ti,ab.	17350
36	META-ANALYSIS.pt.	13785
37	(systematic adj1 (review\$ or overview)).ti.	5596
38	34 or 35 or 36 or 37	29759
39	18 and 38	28
40	33 or 39	49
41	limit 40 to yr="2004 - 2006"	29
42	41 not 32	14
43	from 32 keep 1-164	164

Anexo 2. Estrategia de búsqueda de glargina frente a insulina NPH

Embase

No.	Query Results	Results
#1.	'insulin glargine'/exp/mj OR 'insulin glargine' OR'glargine'	1,187
#2.	'lantus'/exp/mj OR 'lantus'	561
#3.	'hoe 901'/exp/mj OR 'hoe 901'	361
#4.	#1 OR #2 OR #3	1,228
#5.	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'	171,550
#6.	random*:ti,ab	376,079
#7.	'double *2 blind':ti,ab	80,965
#8.	#5 OR #6 OR #7	467,807
#9.	#4 AND #8	144
#10.	#4 AND #8 AND [embase]/lim AND [2002-2006]/py	97

Medline

1	(glargine or lantus).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	(422)
2	randomized controlled trial.pt.	(238637)
3	Random Allocation/	(59276)
4	"Randomized-Controlled-Trials"/	(48998)
5	Double-Blind Method/	(91874)
6	Single-Blind Method/	(10788)
7	random\$.ti,ab.	(389597)
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	(531316)
9	1 and 8	(121)
10	limit 1 to (clinical trial or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or randomized controlled trial)	(88)
11	9 or 10	(142)
12	limit 11 to yr="2002 - 2006"	(120)
13	from 12 keep 1-120	(120)

Anexo 3. Estrategia de búsqueda de detemir frente a insulina NPH

Embase

No.	Query Results	Results
#1.	('insulin detemir'/exp/mj OR 'insulin detemir')	288
#2.	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'	107,445
#3.	random*.ti,ab	197,428
#4.	'double *2 blind':ti,ab	27,266
#5.	#2 OR #3 OR #4	236,222
#6.	#1 AND #5	21
#7.	('insulin detemir'/exp/mj OR 'insulin detemir') AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/ lim OR [randomized controlled trial]/ lim OR [systematic review]/ lim)	37
#8.	#6 OR #7	40
#9.	#6 OR #7 AND [embase]/lim	39

Medline

No.	Query Results	Results
1	(detemir or levemir).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	(132)
2	randomized controlled trial.pt.	(234143)
3	Random Allocation.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	(59405)
4	"Randomized-Controlled-Trials".mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	(52013)
5	Double-Blind Method.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	(91033)
6	Single-Blind Method.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	(10633)
7	random\$.ti,ab.	(384611)
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	(524378)
9	1 and 8	(42)
10	limit 1 to (clinical trial or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or randomized controlled trial)	(31)
11	9 or 10	(45)
12	from 11 keep 1-45	(45)

ISBN 978-84-96990-16-6



9 788496 990166

Precio 6€