

# Y por fin, como tercera línea, la insulina

Javier Díez Espino

*Equipo de Atención Primaria de Tafalla. Navarra. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea*

### INTRODUCCIÓN

---

En la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) existe un déficit absoluto o relativo, permanente o transitorio (en procesos intercurrentes) de la secreción de insulina, por lo que el empleo de este fármaco tiene una sólida argumentación en muchos momentos de la historia de la enfermedad, ya sea al inicio, como segundo o tercer fármaco, o en monoterapia.

La insulina no adolece de las contraindicaciones formales de otros fármacos antidiabéticos, pues es factible y recomendable utilizarla en situaciones muy frecuentes en los pacientes con diabetes como la insuficiencia renal, hepática, cardíaca, o procesos intercurrentes, circunstancias en las que el resto de nuestro arsenal terapéutico puede tener limitaciones formales de uso.

### INSULINA COMO TERCER FÁRMACO EN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

---

Dejando al margen las situaciones de indicación absoluta de insulinización, en las cuales coinciden todas las guías, el empleo de la insulina como primera opción de tercer fármaco no es unánime.

En efecto, los algoritmos de tratamiento de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria<sup>1</sup>, la guía canadiense de 2009<sup>2</sup> y la Asociación Americana de Endocrinología<sup>3</sup> plantean una triple terapia sin insulina, mientras que la guía del Ministerio de Sanidad de España de 2008<sup>4</sup>, la guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) de 2009<sup>5</sup>, la de la Sociedad Española de Diabetes de 2010<sup>6</sup> y el consenso de la American Diabetes Association y European Association for the Study of Diabetes<sup>7</sup> de 2009 indican que debe ofrecerse a los pacientes el tratamiento con insulina asociado a la terapia anterior o sólo con metformina (MET), y dejar como una segunda opción la triple terapia oral.

### EFFECTIVIDAD DE LA INSULINA

---

#### Control glucémico

---

Los diversos tipos de insulinas añadidos al tratamiento con MET o sulfonilureas (SU) consiguen diferencias estadísticamente significativas de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>)<sup>8</sup>, sin que ninguna haya sido superior a las demás en el control de este parámetro. En un estudio<sup>9</sup> realizado en tres grupos con insulina basal (en este caso, detemir), mixta y rápida, con un año de seguimiento, se observó un mejor control de la HbA<sub>1c</sub> con la mezcla y la insulina prandial, un mejor control de la glucemia en ayunas con la insulina basal, mientras que las posprandiales se controlaron mejor con el uso de la insulina prandial.

#### Complicaciones crónicas

---

En cuanto a la incidencia de las complicaciones crónicas de la DM2, existe una evidencia insuficiente para evaluar la eficacia comparativa de los diversos fármacos antidiabéticos utilizados como tercera opción terapéutica tras el uso de MET y SU.

### LIMITACIONES EN EL USO DE INSULINA

---

#### Relacionadas con el paciente y los profesionales

---

Habitualmente nos planteamos el empleo de la insulina de manera permanente tras un prolongado proceso, usualmente a lo largo de años, en el cual la monoterapia y las combinaciones del resto de los fármacos no han sido suficientes para mantener la HbA<sub>1c</sub> en los niveles más adecuados para el paciente. Por tanto, llegamos a la insulina más por obligación que por sus reconocidos efectos beneficiosos. Tra-

tamos con insulina a pacientes de mayor edad, más evolucionados, de más difícil control, con más complicaciones relacionadas con la diabetes, con polipatología y la suma de limitaciones físicas y sensoriales relacionadas tanto con la edad como con las patologías coexistentes o la propia diabetes. Todas estas circunstancias hacen que habitualmente los objetivos de HbA<sub>1C</sub> en estos pacientes sean menos exigentes. Además, el uso del fármaco se encuentra demorado por los prejuicios existentes tanto por parte del paciente como del profesional, que en muchas ocasiones no confía en su capacidad de manejo de la insulina, carece de la infraestructura necesaria o tiene la sensación de estar jugándole al paciente «una mala pasada».

Todo ello hace que, a pesar de la idea de que la dosis de insulina no tiene techo y teóricamente es posible controlar de forma óptima a todos los pacientes, la realidad se encuentra lejos de tal premisa. Ésta es la razón por la que los pacientes que emplean insulina en monoterapia o en terapia combinada pueden tener peores niveles de control que los que no toman fármacos o usan tratamiento oral con uno o varios medicamentos.

### **Incremento de peso**

---

El empleo de insulina se asocia a un aumento de peso, que sería algo inferior en el caso de la insulina detemir respecto al resto<sup>10</sup>. La significación clínica del incremento ponderal inducido por fármacos es desconocida, aunque en opinión de los expertos podría tener efectos negativos a partir del 5% del índice de masa corporal<sup>11,12</sup>.

### **Hipoglucemia**

---

El empleo de insulina condiciona un mayor riesgo de hipoglucemia que el de otros fármacos. Entre los diversos tipos de insulina, el riesgo es mayor con los análogos rápidos y con las mezclas respecto a las basales. Por otra parte, cuanto más exigente es el nivel de control glucémico mayor es el riesgo de hipoglucemia.

### **Insulina y cáncer**

---

La resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y los niveles elevados del factor de crecimiento insulínico tipo 1 favorecen el crecimiento de células tumorales. Por otra parte, existen líneas celulares tumorales que presentan receptores para la insulina y algunas neoplasias presentan respuestas mitogénicas a la insulina. De esto puede inferirse

que los niveles elevados de insulina tanto endógena como los aportes exógenos puedan tener un efecto adverso sobre la enfermedad tumoral. Así, algunos cánceres se desarrollan con más frecuencia en pacientes con DM2. El riesgo es más elevado para los cánceres de endometrio, hígado, páncreas y en menor medida para los cánceres de mama, colon y recto, y vejiga. Durante los últimos años se ha relacionado el uso de dosis altas de insulina con un aumento del riesgo de cáncer<sup>13</sup> y se ha observado un aumento en el riesgo de padecer cáncer de mama con el uso de insulina glargina<sup>14-16</sup>. No obstante, estos hallazgos no han sido confirmados en otros estudios y su metodología y sesgos han sido criticados en diferentes documentos de las agencias del medicamento<sup>17-19</sup>, que consideran que esta asociación es muy débil, que son necesarios más estudios y que en la actualidad, mientras no se disponga de nuevas evidencias, no deberían cambiarse las elecciones en cuanto al tratamiento insulínico y el mantenimiento de pautas ya realizadas con insulina glargina, salvo que se juzgue conveniente como criterio de precaución a exclusivo criterio médico.

### **¿Qué tipo de insulina?**

---

La elección del tipo de insulina basal, mezcla o rápida dependerá básicamente de tres factores: objetivos de control, características del paciente y familiaridad de los profesionales con su uso. Tampoco se ha de olvidar el coste.

Como he comentado anteriormente, nos encontramos frecuentemente con pacientes mayores, personas con una expectativa de vida muy limitada, muchas veces con complicaciones y discapacidades derivadas del paso de los años, las condiciones psicosociales, la polipatología y la propia diabetes. Así pues, la elección del tipo de insulina debe ser más un traje a medida del paciente que una elección de rutina.

### **Coste-efectividad**

---

En un análisis realizado en Canadá<sup>20</sup> sobre el coste-utilidad de los fármacos de tercera línea, en el que se tuvieron en cuenta los costes económicos en dicho país (incluido el coste de las tiras reactivas), las características de los diabéticos canadienses y las valoraciones de los expertos, se consideró que el tratamiento con insulina basal era coste-efectivo, pero sólo en el caso de Neutral Protamine Hagedorn (NPH), no así en el del resto de las insulinas. Cabe destacar que los autores de este estudio refieren la debilidad de

las evidencias existentes y la calidad mejorable de muchos de los estudios analizados.

Por otra parte, el coste en tiras para la determinación de la glucemia capilar es un elemento que se ha de valorar en el coste total del tratamiento insulínico, de forma que con un mayor número de inyecciones y uso de combinaciones con insulinas rápidas, junto con el mayor riesgo de hipoglucemias, se incrementa el número de tiras empleadas y, por tanto, el monto total.

Ciertamente, los análogos de insulina basales (glargina y detemir) son más caros que la insulina NPH, lo que hace recomendar a la guía NICE<sup>21</sup> el uso de ésta frente a glargina. No obstante, esta misma guía, que no recomienda el uso sistemático de insulina glargina, sí que valora su indicación en las siguientes situaciones: en pacientes que requieren la asistencia de personal sanitario para la administración de insulina, en pacientes con limitaciones de estilo de vida debido a hipoglucemias recurrentes y en los que necesiten de dos inyecciones de insulina basal en terapia combinada con antidiabéticos orales.

## CONCLUSIONES

El empleo de insulina:

1. Es eficaz en el control de la glucemia como fármaco de tercera opción tras MET y SU.
2. No tiene las limitaciones de uso del resto de los fármacos antidiabéticos.
3. Tiene un riesgo superior de hipoglucemia y de incremento ponderal al de otras opciones terapéuticas, aunque es inferior en el caso de las insulinas de acción prolongada (glargina y detemir).
4. La insulina NPH es coste-efectiva.
5. En un determinado paciente debe valorarse, según los objetivos que se han de conseguir, el riesgo de hipoglucemias, las complicaciones de la DM2 y la polipatología que presente, así como las limitaciones físicas y psicosociales que puedan restringir su uso.
6. A día de hoy existen evidencias contradictorias sobre el empleo de insulina (concretamente glargina) y el riesgo de cáncer.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Estudio de Diabetes en Atención Primaria. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. GDPS; 2009. Disponible en: <http://www.redgdp.org/index.php?idseccion=261>.
2. Bhattacharyya OK, Estey EA, Cheng AY; Canadian Diabetes Association 2008. Update on the Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines. *Can Fam Physician* 2009;55:39-43. Erratum: *Can Fam Physician* 2009;55:246.
3. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al.; AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007;13(Suppl 1):1-68.
4. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica clínica del SNS: Osteba N° 2006/08.
5. NICE. Clinical Guideline. Management of type 2 diabetes. Quick reference guide. London: National Institute for Clinical Excellence; 2009.
6. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán J, Alonso García Á, Puig Domingo M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010;26:331-8.
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
8. CADTH. Therapeutic Review Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea. Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes\\_TR\\_Clinical\\_Report\\_Final\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes_TR_Clinical_Report_Final_e.pdf)
9. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, et al.; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716-30.
10. 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-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1269-74.
11. Wing RR, Koeske R, Epstein LH, Nowalk MP, Gooding W, Becker D. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med* 1987;147:1749-53.
12. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Raskin P, Lebovitz HE, et al.; Sibutramine/Diabetes Clinical Study Group. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:175-87.

13. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1732-44.
14. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
15. Colhoun HM; SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009;52:1755-65.
16. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies: a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1745-54.
17. Agencia Española del Medicamento. Alertas de seguridad. Nota informativa 2009/09 (actualizada el 1 de septiembre de 2009).
18. European Medicines Agency. Doc Ref. EMEA/408474/2009. Londres, 29 de junio de 2009.
19. FDA. Early communication about safety of Lantus (insulin glargine). 7/1/2009.
20. CADTH. Economic Evaluation: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and Sulfonylurea Combination Therapy 2010. Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes\\_TR\\_Economic\\_Evaluation\\_Final\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes_TR_Economic_Evaluation_Final_e.pdf).
21. NICE. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of Diabetes. Insulin glargine. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/nicemedia/live/11482/32518/32518.pdf>