

REVISIÓN DE LA EVIDENCIA SOBRE LA INSULINA Y SU USO EN LA DIABETES

Marzo 2018

Sylvia Kehlenbrink, MD

Harvard Medical School

Marie E. McDonnell, MD

Harvard Medical School

Jing Luo, MD

Harvard Medical School

Richard Laing, MBChB, MSc (CHDC) MD

Boston University

Revisión de la evidencia sobre la insulina y su uso en la diabetes

Dr. Sylvia Kehlenbrink

División de Endocrinología, Diabetes e Hipertensión
Brigham and Women's Hospital
Escuela de Medicina de Harvard
Boston, Massachusetts

Dr. Marie E. McDonnell

División de Endocrinología, Diabetes e Hipertensión
Brigham and Women's Hospital
Escuela de Medicina de Harvard
Boston, Massachusetts

Dr. Jing Luo

Brigham and Women's Hospital
División de Farmacoepidemiología y Farmacoeconomía
Escuela de Medicina de Harvard

Dr. Richard Laing, Bachillerato en Medicina y Cirugía, Maestría en Ciencias (Community Health in Developing Countries)

Profesor, Salud Global
Universidad de Boston (Boston University; BU por sus siglas en inglés)

Marzo 2018

Publicado por

Health Action International
Overtoom 60 (2) | 1054 HK Amsterdam
The Netherlands | +31 20 412 4523
www.haiweb.org

Exclusión de responsabilidad

El ACCISS Study (Estudio que aborda el reto y las limitaciones de las fuentes y el suministro de insulina) es respaldado por The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust and Stichting ICF. El análisis incluido en este informe es exclusivo de los autores y no refleja necesariamente las opiniones de The Helmsley Charitable Trust o Stichting ICF. Todas las referencias y conclusiones tienen fines

educativos e informativos y no constituyen un respaldo o recomendación de la Helmsley Charitable Trust y Stichting ICF.

Acreditación

Este informe está autorizado bajo la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional. Puede compartir y adaptar este material si provee el crédito adecuado, proporciona un enlace a la licencia e indica si se realizaron cambios. No puede usar el material para fines comerciales. Para ver una copia de esta licencia, visite:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Índice

Agradecimientos	3
Acrónimos.....	4
Resumen Ejecutivo	6
1. Introducción	7
2. Resultados clínicos que comparan la insulina humana con la análoga	7
2.1 Generalidades	7
2.2 Métodos	10
2.3 Resultados	12
2.4 Análisis	17
2.5 Conclusiones.....	18
3. Resultados clínicos que comparan los dispositivos tipo pluma de insulina con viales y jeringas.....	19
3.1 Generalidades	19
3.2 Métodos	19
3.3 Resultados	20
3.4 Análisis	21
3.5 Conclusiones.....	21
4. Uso necesario de insulina en la diabetes tipo 2.....	22
4.1 Generalidades	22
4.2 Objetivos glucémicos en la diabetes tipo 2	22
4.3 Manejo farmacológico de la diabetes tipo 2	23
4.4 Conclusiones	25
5. Intercambiabilidad de formulaciones de insulina	26
5.1 Generalidades	26
5.2. Insulina Biosimilar.....	27
5.3. Intercambiabilidad.....	28
5.4 Relevancia/Perspectiva clínica	28
5.5 Conclusiones.....	29
6. Referencias.....	30

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a los miembros del ACCISS Study (Estudio que aborda el reto y las limitaciones de las fuentes y el suministro de insulina) que revisaron el documento y proporcionaron comentarios útiles. Los autores también desean agradecer al Dr. Justin Echouffo-Tcheugui del Brigham and Women's Hospital por su ayuda en el análisis de datos, así como a Paul Bain, bibliotecario de la Biblioteca de Medicina de Countway de la Facultad de Medicina de Harvard, por su ayuda con la extensa búsqueda bibliográfica. Su ayuda ha sido invaluable y estamos profundamente agradecidos.

Acrónimos

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists (Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos)
ACCISS	Addressing the Challenge and Constraints of Insulin Sources and Supply (Abordando el reto y las limitaciones de las fuentes y el suministro de insulina)
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (Acción para controlar el riesgo cardiovascular en la diabetes)
ADA	American Diabetes Association (Asociación Americana de la Diabetes)
CI	Confidence interval (Intervalo de confianza)
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial (Estudio de Control y Complicaciones de la Diabetes)
EMA	European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)
HbA _{1c}	Hemoglobin A _{1c} (Hemoglobina A _{1c})
LANCELOT	Least One Oral Antidiabetic Drug Treatment (Al menos un tratamiento con drogas antidiabéticas por vía oral)
LMICs	Low- and middle-income countries (Países de bajos y medianos ingresos)
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios)
NPH	Neutral Protamine Hagedorn (Protamina Neutra Hagedorn)
OR	Odds ratio (Razón de momios)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency (Agencia de gestión farmacéutica)

RCT	Randomized controlled trial (Prueba controlada aleatorizada)
RR	Risk reduction (Reducción del riesgo)
UK	United Kingdom (Reino Unido)
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study (Estudio prospectivo de la diabetes en el Reino Unido)
EE. UU.	Estados Unidos
OMS	Organización Mundial de la Salud

Resumen Ejecutivo

El estudio que aborda el reto y las limitaciones de las fuentes y el suministro de insulina (ACCISS) se lanzó para identificar y abordar las barreras para el acceso a la insulina a nivel mundial. El acceso insuficiente a la insulina es una crisis de salud mundial con fundamentos que se extienden desde el precio, un mercado en expansión y, quizás lo más importante, una guía limitada disponible para las naciones sobre cómo y cuándo proporcionar este medicamento necesario a las personas que viven con diabetes. Las consecuencias del escaso acceso a la insulina en todo el mundo incluyen la muerte acelerada por diabetes tipo 1, la discapacidad temprana y la muerte debido a una enfermedad microvascular avanzada que produce ceguera, amputaciones e insuficiencia renal. En esta revisión de la evidencia, se exploraron cuatro temas clínicos a detalle y desde una perspectiva clínica, específicamente, los resultados clínicos de la insulina humana vs. la análoga y los sistemas para la administración de insulina tipo pluma vs. viales y jeringas; el uso de insulina en diabetes tipo 2; y la intercambiabilidad de insulinas comunes. *Nuestras cuatro conclusiones clave* que se analizarán en este documento se resumen a continuación:

- Para las personas que viven con diabetes que requieren insulina en entornos de bajos recursos, *la insulina humana debe seguir siendo la terapia de primera línea*. La insulina análoga, particularmente la insulina basal, debería estar disponible para un pequeño subconjunto de personas con deficiencia severa de insulina para quienes todos los factores de riesgo de hipoglucemia han sido abordados pero continúan exhibiendo hipoglucemia severa recurrente.
- Aunque los dispositivos tipo pluma parecen ser los preferidos en términos de adherencia y persistencia en el tratamiento, así como de calidad de vida, faltan datos para respaldar mejores resultados clínicos. Por lo tanto, *en entornos donde los recursos son limitados, se recomienda y justifica el uso de viales y jeringas más económicos*.
- La decisión de *usar insulina en diabetes que no es tipo 1 depende del grado de deficiencia de insulina del individuo y de la efectividad (o falta de ella) de los agentes no relacionados con la insulina*. La decisión de cuando agregar insulina a agente(s) no insulínico(s) depende del objetivo glucémico individual, el riesgo de hipoglucemia y la asequibilidad a nivel individual / del sistema. Para ayudar con esta toma de decisiones, hemos desarrollado un marco conceptual para guiar el uso de la insulina en diabetes tipo 2, utilizando medicamentos que están incluidos en la Lista de Medicamentos Esenciales 2017 (EML, por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Dada la variación en el proceso de fabricación y la complejidad de la producción de insulina, las pautas actuales establecen que *la biosimilitud y la intercambiabilidad no son las mismas*. Por lo tanto, *se necesita precaución al cambiar de una insulina a otra*. El control de la glucosa, el seguimiento y la educación integral sobre la diabetes (tanto para pacientes como para médicos) siguen siendo los hechos fundamentales del manejo seguro y efectivo de las personas que requieren insulina.

El objetivo de este documento es proporcionar orientación a los sectores de salud de la comunidad mundial sobre el uso de la insulina en entornos con pocos recursos, con énfasis en la optimización de los beneficios y la minimización del riesgo en función de la evidencia disponible actualmente.

1. Introducción

La diabetes ha sido descrita como una de las emergencias sanitarias mundiales más grandes del siglo XXI, con aproximadamente 415 millones de personas que se encuentran actualmente afectadas en todo el mundo (1). Se espera que este número aumente a 642 millones para el 2040. Los informes sugieren que el 77 por ciento de las personas que viven con diabetes viven en países de bajos y medianos ingresos (LMICs, por sus siglas en inglés) y el 90 por ciento de los nuevos casos de diabetes se producirán en estos países. África tiene el porcentaje más alto de personas no diagnosticadas (~ 67 por ciento) y 1 de cada 10 personas en el Medio Oriente y África del Norte tienen diabetes (prevalencia del 9.1 por ciento) (1). Además, en los países en desarrollo, los afectados con mayor frecuencia tienen entre 35 y 64 años, sus años más productivos económicamente (2) y más de medio millón de niños menores de 14 años viven con diabetes tipo 1 (1). Los informes aleccionadores sugieren que los niños en África Subsahariana con diabetes tipo 1 recién diagnosticada a menudo tienen una esperanza de vida de menos de un año (3).

A pesar de estas asombrosas estadísticas, se ha hecho poco para abordar el acceso a la insulina, que es esencial para la supervivencia de las personas con diabetes tipo 1 y que a menudo se requiere para un manejo óptimo de la diabetes tipo 2 durante toda la vida para evitar consecuencias devastadoras (4). Teniendo esto en cuenta, se lanzó un estudio global innovador, abordando el reto y las limitaciones de las fuentes y el suministro de insulina (ACCISS, por sus siglas en inglés), con la finalidad de estudiar el suministro y las barreras en el acceso a la insulina a nivel mundial. Se encuentra bajo la administración de Health Action International, en colaboración con la Universidad de Ginebra y la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston. El ACCISS Study (Estudio que aborda el reto y las limitaciones de las fuentes y el suministro de insulina) tiene como objetivo caracterizar aún más las inequidades y las ineficiencias en el mercado mundial de la insulina con el objetivo de desarrollar un enfoque científico para hacer frente a estos desafíos (5).

De acuerdo con los objetivos del ACCISS Study (Estudio que aborda el reto y las limitaciones de las fuentes y el suministro de insulina), esta revisión de la evidencia aborda una barrera clave para el acceso global a la insulina, específicamente la guía limitada disponible para las naciones sobre cómo y cuándo proporcionar insulina a las personas que padecen diabetes. Se exploran cuatro temas clínicos a detalle y desde una perspectiva clínica, específicamente, los resultados clínicos de la insulina humana vs. la análoga y los sistemas para la administración de insulina tipo pluma vs. viales y jeringas; el uso de insulina en diabetes tipo 2; y la intercambiabilidad de insulinas comunes. Con esta guía dirigida a los sectores de atención médica de la comunidad global, *el objetivo es reducir las barreras para aumentar la insulina y los suministros de insulina a las personas con diabetes que tienen la mayor necesidad de medicamentos en todo el mundo.*

2. Resultados clínicos que comparan la insulina humana con la análoga

2.1 Generalidades

Conclusiones clave: Insulina humana vs. análoga

Las insulinas humanas deben seguir siendo el tratamiento de primera línea para los pacientes con diabetes que requieren insulina (todos aquellos con diabetes tipo 1 y otros tipos de insulina deficiente) en entornos de escasos recursos.

La insulina análoga (particularmente la insulina basal) debe estar disponible para un subconjunto de personas para quienes todos los factores de riesgo de hipoglucemia han sido abordados y que todavía exhiben las siguientes características:

- hipoglucemia severa recurrente

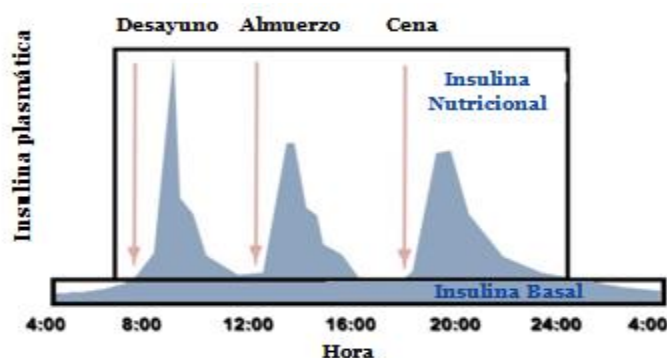
- productividad severamente limitada debido a episodios de hipoglucemia sintomáticos recurrentes

La insulina basal análoga también se puede considerar en los siguientes casos:

- discapacidad intelectual significativa que no puede ser monitoreada de cerca o auto monitorizada
- diabetes tipo 1 con inseguridad alimentaria significativa
- diabetes tipo 1 que no puede inyectarse insulina dos veces al día (es decir, debido a una discapacidad física)

La comprensión actual del impacto de la insulino terapia en los resultados clínicos aún se deriva principalmente de dos estudios publicados hace más de una década, que se basaron únicamente en insulinas humanas, específicamente, el Estudio de Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT, por sus siglas en inglés) (6) en diabetes tipo 1 y el Estudio prospectivo de la diabetes en el Reino Unido (UKPDS, por sus siglas en inglés) en diabetes tipo 2 (7). Desde que estos estudios demostraron por primera vez que el control glucémico en objetivos por debajo de 200 mg / dl y una hemoglobina A1c de ~ 7 por ciento tuvieron beneficios clínicos sustanciales, el uso de insulina en diabetes tipo 1 y tipo 2 ha aumentado sustancialmente. Con el tiempo, con este mercado en expansión, las insulinas humanas químicamente modificadas, o análogas, se han desarrollado y estudiado principalmente para cumplir con los criterios de no inferioridad con respecto a las insulinas anteriores con la finalidad de alcanzar los objetivos de glucosa. Los resultados expandidos a otros ámbitos clínicos han incluido las características de absorción, la variabilidad glucémica y, lo que es más importante, el riesgo de hipoglucemia o niveles bajos de glucosa en la sangre. Desde una perspectiva terapéutica, hay dos funciones básicas de los productos de insulina, específicamente, apoyar un requerimiento constante de insulina durante 24 horas (insulina basal; generalmente insulina de acción prolongada o intermedia) y apoyar el requerimiento a corto plazo después de una comida o corregir un nivel alto de azúcar en la sangre (insulina en régimen bolo; generalmente insulina de acción rápida o corta) (Figura 1). Mientras que la insulina basal es la insulina más esencial en la diabetes tipo 1, la insulina en régimen bolo también es requerida en este estado de deficiencia de insulina absoluta para controlar los síntomas de la hiperglucemia, evitar complicaciones como la cetoacidosis y lograr sistemáticamente objetivos de glucosa individualizados a lo largo del tiempo. En diabetes tipo 2, el uso de insulina basal sin insulina nutricional es la práctica que más se basa en hechos y con frecuencia es suficiente para lograr un control duradero de la enfermedad. En ambas condiciones, la insulina en régimen bolo, aunque a menudo es necesaria, aumenta el riesgo de hipoglucemia debido principalmente al desafío de igualar la ingesta de alimentos, tanto en términos de tiempo como de cantidad, con la dosis de insulina.

Figura 1. Patrón de secreción fisiológica de insulina a lo largo del día



Las insulinas basales (insulinas análogas de acción prolongada, y humanas de acción intermedia) se desarrollaron para satisfacer las necesidades de insulina de bajo nivel durante 24 horas, mientras que las insulinas de acción intermedia (denominadas insulinas nutricionales) o insulinas análogas de acción rápida están diseñadas para combinarse con la secreción de insulina en respuesta a la comida.

Solo las insulinas humanas de acción corta e intermedia han sido incluidas en la Lista de Medicamentos Esenciales (EML, por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sin embargo, las insulinas análogas más recientes han ganado popularidad en los últimos años y ahora dominan el mercado en muchos países de altos ingresos (8). Ha habido controversia acerca de sus beneficios en relación con las insulinas humanas, particularmente teniendo en cuenta su alto costo. Para la revisión y actualización más reciente de la Lista de Medicamentos Esenciales en 2017, se presentó una solicitud al Comité de Expertos de la OMS para agregar insulina análoga de acción prolongada a la lista, citando principalmente el riesgo reducido de hipoglucemia con insulinas análogas de acción prolongada (9) . Sin embargo, después de examinar las pruebas, el Comité de Expertos de la OMS recomendó que no se agreguen insulinas análogas a la lista de medicamentos esenciales (10). Concluyeron que las modestas ventajas de la insulina análoga, como la reducción del riesgo de hipoglucemia, dado su alto costo, no justificaban la inclusión en la lista (9).

Tabla 1. Tipos comunes de insulina

Tipo de Insulina	Nombre	Tipo: Humana/Análoga	Tipo: Basal/Nutricional	Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS Sí/No
Acción rápida	Aspart (Novolog®) Lispro (Humalog®) Glulisina (Apidra®)	Análoga	Nutricional	No
Acción corta	Regular (Humulin R®, Novolin R®)	Humana	Nutricional	Sí
Acción intermedia	NPH (Humulin N®, Novolin N®)	Humana	Basal	Sí
Acción prolongada	Glargina (Lantus®) Detemir (Levemir®)	Análoga	Basal	No
	Glargina (Toujeo®) Degludec (Tresiba®)	Análoga	Basal	No
Insulina premezclada	NPH/regular (Humulin® 70/30, Novolin® 70/30)	Humana	Basal + Nutricional	No
	Lispro protamina/lispro (Humalog® 75/25, Humalog® 50/50)	Análoga	Basal + Nutricional	No

Aspart
Protamina/Aspart
(Novolog® 70/30)

Análoga

Basal +
Nutricional

No

Las diferencias de riesgo de hipoglucemia entre los productos de insulina son de consideración importante. La mayoría de las fuentes coinciden en que un nivel de glucosa en la sangre inferior a 70 mg / dl (<3.9 mmol / l) es excesivamente bajo y puede producir síntomas que van desde sudoración / temblores hasta pérdida del conocimiento.¹¹ El bajo nivel de glucosa en sangre es un efecto secundario que es de esperarse debido a la terapia insulínica y, por lo tanto, se recomienda a todos los usuarios de insulina que reciban educación sobre como evitar la hipoglucemia y el tratamiento adecuado cuando se inicia con la insulina. La hipoglucemia se ha categorizado desde hace tiempo como *severa* o *no severa*, no según el nivel de glucemia, sino en la consecuencia aguda del episodio y si un individuo puede autoadministrarse la glucosa. La hipoglucemia severa se describió en el Estudio de Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT, por sus siglas en inglés) (6) y esta definición se ha utilizado en estudios posteriores. Para calificar como hipoglucemia severa, un episodio tuvo que requerir la asistencia de otro y tuvo que incluir coma o convulsiones o episodios que requieran glucagón, dextrosa intravenosa o carbohidratos orales administrados por otra persona (11). Si bien los estudios varían en términos de las asociaciones identificadas entre la hipoglucemia no severa y los resultados, la hipoglucemia severa se ha demostrado consistentemente en numerosos estudios que se asocia con resultados negativos, incluida la reducción de la productividad, las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad (12).

Una de las principales responsabilidades de un sistema de salud es garantizar el acceso a medicamentos esenciales que aseguren calidad, seguridad y eficacia, y utilizarlos de manera científicamente sólida y rentable.⁴ Dada la reciente decisión del Comité de Expertos de la Organización Mundial de Salud de omitir la insulina análoga de la Lista de Medicamentos Esenciales (EML, por sus siglas en inglés) y el debate en curso sobre los beneficios de la insulina análoga en diabetes tipo 1 y tipo 2, realizamos una revisión bibliográfica exhaustiva para resumir los datos más recientes. La revisión actual se centró en la actualización de la evidencia de insulina análoga de acción prolongada y corta desde la revisión sistemática y el metaanálisis de la insulina análoga por Tricco et al. en 2014 (13).

2.2 Métodos

Criterio de elegibilidad

Una revisión sistemática por Tricco et al. se realizó el 8 de enero de 2013, publicada en 2014 (13) y se incluyó en la evidencia sobre análogos de insulina de acción prolongada para la Lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS en 2017. Sobre la base de este trabajo, buscamos nuevos estudios a partir del 1 de enero de 2013 hasta el 5 de enero de 2017. Dado que las Pruebas controladas aleatorizadas (RCTs, por sus siglas en inglés) y las revisiones sistemáticas de Pruebas controladas aleatorizadas son las herramientas estándar para evaluar las intervenciones, solo se evaluaron las revisiones sistemáticas, los metaanálisis y las pruebas controladas aleatorizadas que comparan directamente la insulina humana con la análoga. Es de destacar que, dado que las insulinas más recientes, como degludec, U500 y glulisina, generalmente no se han estudiado en comparación con la insulina humana y no se comercializan intensamente en los países de bajos y medianos ingresos, no se incluyen en esta revisión.

Se incluyeron estudios con niños y adultos con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 a excepción de mujeres embarazadas. Solo se incluyeron los estudios de resultados de texto completo revisados por colegas escritos en inglés. Los datos no publicados y los resúmenes únicos no se incluyeron en el análisis. Solo se incluyeron los estudios en humanos ambulatorios, no en animales o cultivos celulares. Se excluyeron los estudios que involucran infusiones de insulina, altas dosis de glucocorticoides, cáncer o pacientes críticamente enfermos. Los estudios que se excluyeron fueron revisiones, estudios de caso, modelos de resolución judicial, noticias, correspondencia, comentarios, resúmenes de conferencias, carteles o aquellos que se mencionan solo en libros o publicaciones especializadas.

Búsqueda bibliográfica

Una búsqueda en PubMed de artículos sobre insulina lispro, aspart, glulisina, lente, ultralente, glargina, detemir, degludec independientemente de la dosis o el programa, si la insulina se inyectó por vía subcutánea mediante jeringa, pluma o bomba publicada desde 2013, independientemente del diseño del estudio o los controles , se realizó el 5 de enero de 2017, de la siguiente manera:

```
("Insulins"[mesh:noexp] OR "Insulin Lispro"[Mesh] OR "Insulin Aspart"[Mesh] OR "insulin glulisine" [Supplementary Concept] OR "Insulin, Lente"[Mesh] OR "Insulin, Ultralente"[Mesh] OR "Insulin Glargine"[Mesh] OR "Insulin Detemir"[Mesh] OR "insulin degludec" [Supplementary Concept] OR "insulin degludec, insulin aspart drug combination" [Supplementary Concept] OR "Biphasic Insulins"[Mesh] OR lispro[tiab] OR lyspro[tiab] OR lysb28[tiab] OR lys b28[tiab] OR humalog[tiab] OR aspart[tiab] OR b28asp[tiab] OR b28 asp[tiab] OR novolog[tiab] OR novorapid[tiab] OR glulisine[tiab] OR lysB3[tiab] OR gluB29[tiab] OR lente[tiab] OR monotard[tiab] OR ultralente[tiab] OR glargine OR glyA21[tiab] OR lantus[tiab] OR basaglar[tiab] OR hoe 901[tiab] OR hoe901[tiab] OR detemir[tiab] OR nn304[tiab] OR nn 304[tiab] OR biphasic insulin[tiab] OR insulin analog*[tiab] OR short acting insulin*[tiab] OR fast acting insulin*[tiab] OR rapid acting insulin*[tiab] OR long acting insulin*[tiab] OR ultralong acting insulin*[tiab] OR ultra long acting insulin*[tiab])
```

Y

```
("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR diabetes[tiab] OR diabetic*[tiab])
```

Y

```
("2013/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])
```

NO

```
("Animals"[mesh] NOT "Humans"[mesh])
```

Los términos y sintaxis de búsqueda se crearon con la ayuda de un bibliotecario en la Biblioteca de Medicina de Countway de la Universidad de Harvard.

Metaanálisis

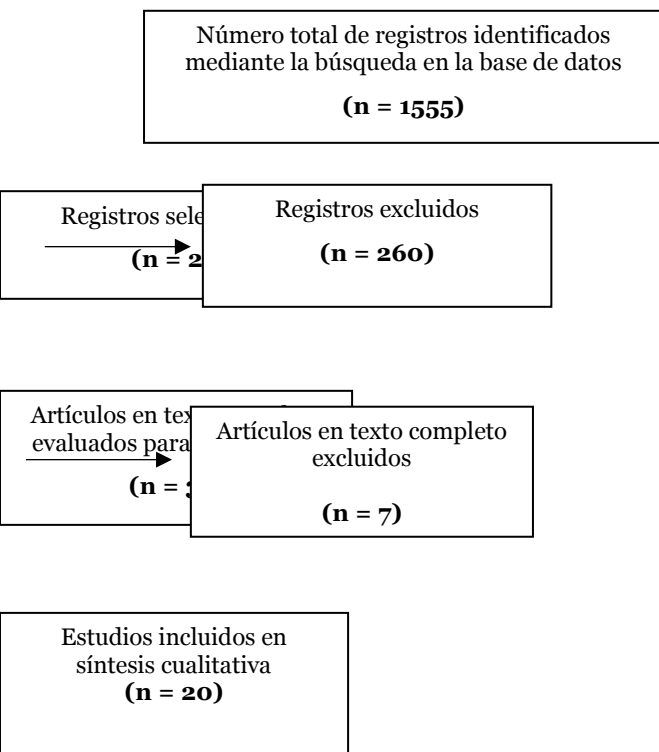
Intentamos incorporar metaanálisis publicados recientemente a la revisión sistemática, los cuales incluyeron estudios que abordan específicamente la hipoglucemia severa. No hubo datos suficientes para realizar un metaanálisis formal en poblaciones específicas (ejemplo, diabetes tipo 1 o tipo 2, insulina de acción prolongada y rápida). Por lo tanto, empleamos la técnica de metaanálisis para evaluar el efecto general de la insulina análoga en la hipoglucemia severa. Agrupamos las estimaciones de riesgo relativo específicas del estudio mediante el metaanálisis del modelo de efectos aleatorios para proporcionar una estimación resumida única. El metaanálisis del modelo de efectos aleatorios permite una heterogeneidad entre los estudios. Proporcionamos estimaciones agrupadas junto con sus intervalos de confianza (CI, por sus siglas en inglés) del 95%, el nivel alfa se estableció en 0.05. Evaluamos la heterogeneidad entre los estudios utilizando la estadística I^2 .

2.3 Resultados

Búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica arrojó un total de 1,555 registros. Referencias capturadas e incluidas en la revisión sistemática más reciente en 2016 por Fullerton et al. (14) se usó como control para nuestra búsqueda. Todas las referencias relevantes capturadas por su revisión también fueron capturadas por nuestra búsqueda. Veinte estudios cumplieron los criterios de elegibilidad, incluidas siete revisiones sistemáticas (cuatro con metaanálisis), un metaanálisis retrospectivo y 12 pruebas controladas aleatorias (ver Figura 2).

Figura 2. Resultados del proceso de selección



Características de los estudios

De las revisiones sistemáticas, cuatro solo incluyeron personas con diabetes tipo 1, un estudio solo incluyó a personas con diabetes tipo 2 y dos incluyeron diabetes tipo 1 y 2. El metaanálisis incluyó ambos tipos de diabetes. De las pruebas controladas aleatorizadas, tres estudios examinaron personas con diabetes tipo 1 y nueve estudiaron personas con diabetes tipo 2. Una serie de limitaciones significativas y fuentes potenciales de sesgo fueron evidentes y deben tenerse en cuenta al interpretar los siguientes resultados: Dieciséis estudios de los 23 (70 por ciento) fueron patrocinados por compañías farmacéuticas. En la mayoría de estos estudios, la definición de hipoglucemia severa no fue consistente o definida. Además, el tipo de insulinoterapia (como la terapia con insulina intensificada o convencional) y el grado de educación / participación del paciente en los programas de control de la diabetes no siempre fueron descritos, sin embargo, probablemente afectaría el control metabólico y el riesgo de hipoglucemia. Muchos de los estudios incluidos son de baja calidad y todos se realizaron en países de altos ingresos, lo que puede ser una fuente de sesgo de selección.

Diabetes tipo 1: revisiones sistemáticas y metaanálisis

Tricco et al. (13) realizó una revisión sistemática con metaanálisis que examinó la seguridad, la eficacia y la relación costo-efectividad de los análogos de acción prolongada tanto en niños como en adultos con diabetes tipo 1. Los autores realizaron un metaanálisis con hemoglobina A1c como resultado primario e incluyeron 26 pruebas controladas aleatorias y 6.776 personas. El análisis mostró que glargina una vez al día (diferencia de medias -0.39 por ciento, -0.59 por ciento a -0.19 por ciento), detemir una vez al día (-0.26 por ciento, -0.48 por ciento a -0.03 por ciento) y detemir una o dos veces al día (-0.3 por ciento, -0.65 por ciento a -0.08 por ciento) resultó en hemoglobina A1c significativamente reducida en comparación con Protamina Neutra Hagedorn (NPH, por sus siglas en inglés) una vez al día después de 20 semanas de tratamiento. Sin embargo, ninguno de estos fueron estadísticamente significativos cuando el metaanálisis en red incluyó intervalos predictivos, que estiman el efecto probable en un entorno individual (15). Además, una vez al día, los análogos de acción prolongada se comparan típicamente con la Protamina Neutra Hagedorn dos veces al día, la cual se requiere para lograr un perfil de insulina basal de 24 horas, lo que indica una debilidad en el análisis.

También se realizó un metaanálisis en red sobre el número de pacientes que experimentaron hipoglucemia severa (se incluyeron 16 pruebas controladas aleatorias y 5697 pacientes). Si bien la definición de hipoglucemia severa varió entre los estudios, los pacientes que recibieron detemir una o dos veces al día experimentaron hipoglucemia significativamente menos severa que aquellos que recibieron Protamina Neutra Hagedorn una o dos veces al día (razón de momios 0,62, 0,42 a 0,91 de intervalo de confianza del 95 por ciento) después de una mediana de 24 semanas (13). Sin embargo, esto ya no era estadísticamente significativo cuando se incluyeron los intervalos predictivos en el metaanálisis en red. Este estudio también comentó la mortalidad por cualquier causa, que mostró no haber diferencias significativas entre detemir y la Protamina Neutra Hagedorn dos veces al día después de un seguimiento mediano de 24 semanas (dos pruebas controladas aleatorias, razón de momios 0,97, 0,10 a 9,44; I₂ = 0 por ciento).

Caires de Souza et al. (16) publicó una revisión sistemática (sin metaanálisis) que evalúa la eficacia y la seguridad del análogo de la insulina glargina en comparación con la Protamina Neutra Hagedorn en personas con diabetes tipo 1. Su revisión incluyó ocho pruebas controladas aleatorias y no mostró ningún beneficio terapéutico de la insulina glargina sobre otras formulaciones de insulina estudiadas cuando se analizaron conjuntamente el control glucémico y la frecuencia y gravedad de la hipoglucemia.

La revisión sistemática con metaanálisis por Marra et al. (17) evaluó la efectividad y la seguridad de la insulina glargina análoga en comparación con la insulina humana de origen ADN recombinante en personas con diabetes tipo 1 en estudios observacionales. Los resultados primarios fueron hemoglobina A1c, aumento de peso e hipoglucemia. Se incluyeron once estudios observacionales en los que se reportó un alto nivel de heterogeneidad y posible conflicto de interés. Se reportó evidencia de una mejora en la efectividad con los análogos. La diferencia media en la hemoglobina glucosilada fue de -0.33 por ciento (Intervalo de confianza -0.54, -0.12; p = 0.002). Sin embargo, cuando un subgrupo de estudios se analizó por separado, en el que no hubo conflicto de intereses, no se observó

diferencia estadística significativa con respecto a la hemoglobina A1c entre los grupos. Por el contrario, en el subgrupo que informó conflictos de interés, los hallazgos fueron favorables para la insulina glargina. El riesgo de hipoglucemia severa mostró una diferencia media de -0.58 (Intervalo de confianza -0.99, -0.16) $p = 0.007$, lo que favoreció a la glargina, aunque no se definió una hipoglucemia severa.

Una revisión Cochrane reciente por Fullerton et al. (14) evaluó los efectos de los análogos de insulina de acción rápida en comparación con la insulina humana regular de acción corta en adultos con diabetes tipo 1. Los autores describen los estudios incluidos como evidencia de baja o muy baja calidad. La diferencia media de la hemoglobina A1C fue -0,15 por ciento (Intervalo de confianza del 95 por ciento -0,2 por ciento a -0,1 por ciento; valor $P < 0,00001$) a favor de los análogos de insulina. El riesgo de hipoglucemia severa entre los dos grupos de tratamiento no fue significativamente diferente (Razón de momios 0,89; Intervalo de confianza del 95%: 0,71 a 1,12; valor $P = 0,31$), ni hubo una diferencia general de hipoglucemia entre los grupos. Dos pruebas informaron efectos estadísticamente significativos sobre los episodios hipoglucémicos severos nocturnos a favor de la insulina aspart. Sin embargo, los autores comentan que la validez de estos resultados es cuestionable debido a informes inconsistentes en publicaciones e informes de pruebas. Por lo tanto, el informe concluyó que solo había un beneficio potencialmente menor de los análogos de insulina de acción corta en el control de la glucosa en individuos con diabetes tipo 1.

Wojciechowski et al. (18) comparó los efectos de la insulina aspart y la insulina regular por separado tanto en la diabetes tipo 1 como en la diabetes tipo 2. Once estudios involucraron a pacientes con diabetes tipo 1. Estos concluyeron que la aspart proporcionó una mayor reducción en hemoglobina A1C (-0.11 por ciento; intervalo de confianza [IC] del 95 por ciento, -0.16 a -0.05) con un riesgo reducido en hipoglucemia nocturna. Sin embargo, no se observaron diferencias en la hipoglucemia severa (Reducción del Riesgo, 0.85 [0.66-1.08]). Los resultados para la diabetes tipo 2 se presentan a continuación.

En general, las cinco revisiones sistemáticas que comparan el efecto de la hemoglobina A1C en la insulina análoga frente a la humana no muestran ningún beneficio para la disminución de la hemoglobina A1c, pero sí un menor riesgo de hipoglucemia severa en la diabetes tipo 1.

Diabetes tipo 1: Pruebas controladas aleatorizadas recientes

La prueba con grupos cruzados HypoAna de Pedersen-Bjergaard et al. (19) fue una prueba prospectiva, aleatorizada, de estudio abierto, con criterios de valoración a ciegas, patrocinada por NovoNordisk en Dinamarca, que investigó las tasas de hipoglucemia severa en pacientes con diabetes tipo 1 propensos a la hipoglucemia con análogos de insulina de acción rápida y prolongada en comparación con sus contrapartes de insulinas humanas. Los pacientes \geq de 18 años con diabetes tipo 1 (diagnosticada para $>$ de 5 años) que habían reportado dos o más episodios de hipoglucemia severa el año pasado, fueron aleatorizados para recibir tratamiento con insulina análoga (detemir y aspart) o insulina humana (Protamina Neutra Hagedorn humana y regular humana). El criterio de valoración final primario fue el número de episodios validados de hipoglucemia severa (definida por la necesidad de asistencia en tratamiento por parte de otros) informada durante los períodos de mantenimiento. Sus resultados mostraron una reducción clínicamente significativa en los episodios de hipoglucemia severa en la población seleccionada en el régimen de insulina análoga. La reducción absoluta de la tasa fue de 0 a 5 episodios por paciente al año (reducción de la tasa relativa del 29%) con insulina detemir y aspart, que corresponde a una cantidad de pacientes necesarios para tratar dos en un año con la finalidad de evitar un episodio de hipoglucemia severa. Un análisis post-hoc de la prueba HypoAna (20) que analizó los resultados a nivel de paciente único, informó menos episodios de hipoglucemia severa durante el tratamiento con insulina análoga en 42 pacientes (37 por ciento, intervalo de confianza del 95%: 28-46 por ciento) y 23 pacientes con insulina humana (20 por ciento (13-29 por ciento). 49 pacientes (43 por ciento (34-53 por ciento) informaron una cantidad similar de episodios de hipoglucemia severa en ambos grupos de tratamiento.

La hipoglucemia no severa parece estar menos afectada por la insulina análoga en la prueba HypoAna. Un análisis de seguimiento (21) mostró una reducción del riesgo relativo del seis por ciento (2-10 por

ciento, $p = 0.0025$) de la hipoglucemia no severa, definida según la Asociación Americana de Diabetes como una concentración de glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol / l, que no requiere ayuda de otros. Curiosamente, el tratamiento análogo se asoció con un aumento del 13 por ciento de la tasa de hipoglucemia diurna asintomática (intervalo de confianza del 95 por ciento: 4-23 por ciento, $p = 0.005$). La hipoglucemia nocturna no severa fue menor en aquellos tratados con insulina análoga en comparación con la insulina humana (10.6 frente a 6.4 episodios / paciente por año, reducción relativa del riesgo del 39% (intervalo de confianza del 95% 32-46 por ciento; $p < 0.0001$). Curiosamente, el análisis de rentabilidad a corto plazo de la prueba HypoAna mostró posteriormente que a pesar de los costos elevados de los regímenes análogos, los costos de las acciones correctivas para los episodios de hipoglucemia fueron menores, presumiblemente debido más que nada a la hipoglucemia severa y nocturna (22).

Dos estudios compararon insulina análoga vs. insulina humana en una población exclusivamente pediátrica. Similar a HypoAna, Petit-Bibal et al. (23) análogos combinados (basal y bolo) en la comparación con insulina humana. Encontraron que los niños en aspart y detemir tenían una tasa significativamente menor de hipoglucemia severa ($p = 0.025$) y sintomática ($p < 0.001$), que es una disminución de casi el doble en la hipoglucemia sintomática. No hubo diferencia en la hemoglobina A1c entre los grupos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el grupo aspart / detemir utilizó una combinación libre de insulina, mientras que el grupo aspart / Protamina Neutra Hagedorn utilizó una formulación de relación fija premezclada.

Thalange et al. (24) analizó específicamente las insulinas basales análogas, comparando la eficacia y la seguridad de detemir vs. la Protamina Neutra Hagedorn en una prueba aleatorizada, multinacional, de estudio abierto, de grupo paralelo, de no inferioridad, que incluía niños con diabetes tipo 1 de entre 2 y 16 años. Después de 52 semanas, los episodios de hipoglucemia totales y los episodios nocturnos fueron significativamente más bajos con la insulina detemir que con la insulina de Protamina Neutra Hagedorn (relación de incidencia 0,76; intervalo de confianza del 95 por ciento 0,60-0,97; $P = 0,028$ y 0,62, intervalo de confianza del 95 por ciento 0,47-0,84, $P = 0,002$, respectivamente). No se reportaron episodios de hipoglucemia nocturna severos en el grupo de insulina detemir, mientras que cinco episodios tuvieron lugar en el grupo de Protamina Neutra Hagedorn.

En resumen, las Pruebas Controladas Aleatorizadas recientes sugieren que la insulina análoga puede tener beneficios con respecto a la hipoglucemia severa y nocturna en la diabetes tipo 1, en particular en pacientes con riesgo de hipoglucemia. Cabe destacar que, dos de los tres estudios mencionados anteriormente fueron patrocinados por la industria farmacéutica.

Diabetes tipo 2: revisiones sistemáticas y metaanálisis

Se realizó una revisión sistemática en individuos con diabetes tipo 2. Rys et al. (25) analizó 28 Pruebas Controladas Aleatorizadas que compararon la eficacia y la seguridad de la insulina glargina añadida a fármacos orales (OAD) y / o en combinación con insulina en bolo, Protamina Neutra Hagedorn o insulina premezclada en el mismo régimen. Los estudios no indicaron una diferencia general en la disminución de la hemoglobina A1c, sin embargo dos Pruebas Controladas Aleatorizadas demostraron un efecto favorable de la glargina sobre la Protamina Neutra Hagedorn con respecto a lograr una meta de hemoglobina A1c sin hipoglucemia nocturna (Reducción del riesgo = 1,32 [1,09, 1,59]. Además, en un metaanálisis de cinco estudios que evaluaron glargina en comparación con la Protamina Neutra Hagedorn, ambas añadidas como agentes hipoglucemiantes orales, revelaron que la glargina redujo significativamente el número de episodios de hipoglucemia sintomática (6 Pruebas Controladas Aleatorizadas, Reducción del riesgo = 0,89 [0,83, 0,96]) y nocturnos (6 Pruebas Controladas Aleatorizadas; Reducción del riesgo = 0,63 [0,51; 0,77]). Sin embargo, el riesgo de hipoglucemia severa fue similar entre las intervenciones (5 Pruebas Controladas Aleatorizadas, Reducción del riesgo = 0,76 [0,47, 1,23]).

La revisión sistemática de Wojciechowski et al. (18) comparó los efectos de la insulina aspart y la insulina regular. Cinco estudios examinaron individuos con diabetes tipo 2. Los resultados mostraron que el aspart condujo a una mayor reducción de la hemoglobina A1c (DMP, -0,22 por ciento, intervalo de confianza del 95 por ciento, -0,39 a -0,05). Sin embargo, el riesgo de hipoglucemia general y efectos adversos severos fue comparable entre los grupos (Reducción del riesgo, 1,00 [0,70, 1,44]).

En general, las dos revisiones sistemáticas que compararon el efecto de la insulina análoga vs. la humana y los efectos sobre la hemoglobina A1c fueron variables, sin embargo ninguno de los estudios mostró una diferencia en la hipoglucemia severa en la diabetes tipo 2.

Diabetes tipo 2: Pruebas Controladas Aleatorizadas recientes

Cuatro pequeños estudios publicados entre 2013 y 2016 informaron no haber diferencias en la hemoglobina A1c y/o hipoglucemia entre grupos de insulina análogos y humanos (26 - 29). Ridderstrale et al. (30) reportó tasas más bajas de hipoglucemia no severa con insulina detemir en comparación con la Protamina Neutra Hagedorn en pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo con insulina, sin diferencias en la hemoglobina A1c entre los grupos.

En un estudio abierto aleatorizado de cinco años, Rosenstock et al. (31) comparó la Protamina Neutra Hagedorn dos veces al día con la glargina una vez al día en adultos con diabetes tipo 2. Aunque la hemoglobina A1c fue ligeramente menor en el grupo de la Protamina Neutra Hagedorn en comparación con el grupo de la glargina, aquellos que se trataron con glargina tuvieron una Razón de momios ajustada significativamente menor para todas las hipoglucemias diurnas (Razón de momios 0,74; p = 0,030) o cualquier episodio severo (Razón de momios 0,64; p = 0,035), lo que representa una reducción del 26 por ciento y del 36 por ciento en las probabilidades de hipoglucemia diurna y severa, respectivamente. Notablemente, las personas que tomaron glargina tuvieron menos hipoglucemia a pesar de que más sujetos en ese grupo estaban con sulfonilureas (20.3 por ciento y 15.7 por ciento en los grupos de glargina y de Protamina Neutra Hagedorn, respectivamente).

Berard et al. (32) estudio comparativo de seis meses de duración, aleatorizado, de estudio abierto, de acceso único, de 66 pacientes sometidos a la prueba de Acción para Controlar el Riesgo Cardiovascular en la Diabetes (ACCORD, por sus siglas en inglés). La aleatorización fue de 1: 1 para recibir insulina glargina o Protamina Neutra Hagedorn. Las tasas de hipoglucemia sintomática no difirieron significativamente entre los grupos, sin embargo, los pacientes tratados con insulina de Protamina Neutra Hagedorn tenían frecuencias más altas de hipoglucemia severa ($6,1 \pm 0,9$) en comparación con los de glargina ($2,7 \pm 0,6$).

Farshchi et al. (33) publicó una prueba clínica aleatorizada, de grupos paralelos, unicéntrica, en la que se examinaron 174 pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada (Hemoglobina A1c ≥ 8 por ciento) a los que se les asignó aspart bifásico al azar vs. Protamina Neutra Hagedorn e insulina regular y se les hizo seguimiento durante 48 semanas. Un solo médico prescribió terapias. El control glucémico no difirió entre los grupos, sin embargo, la hipoglucemia severa fue menor en la aspart bifásica en comparación con el grupo de insulina de Protamina Neutra Hagedorn / regular. Notablemente, en este estudio, la insulina fue prescrita por un médico que no era ciego.

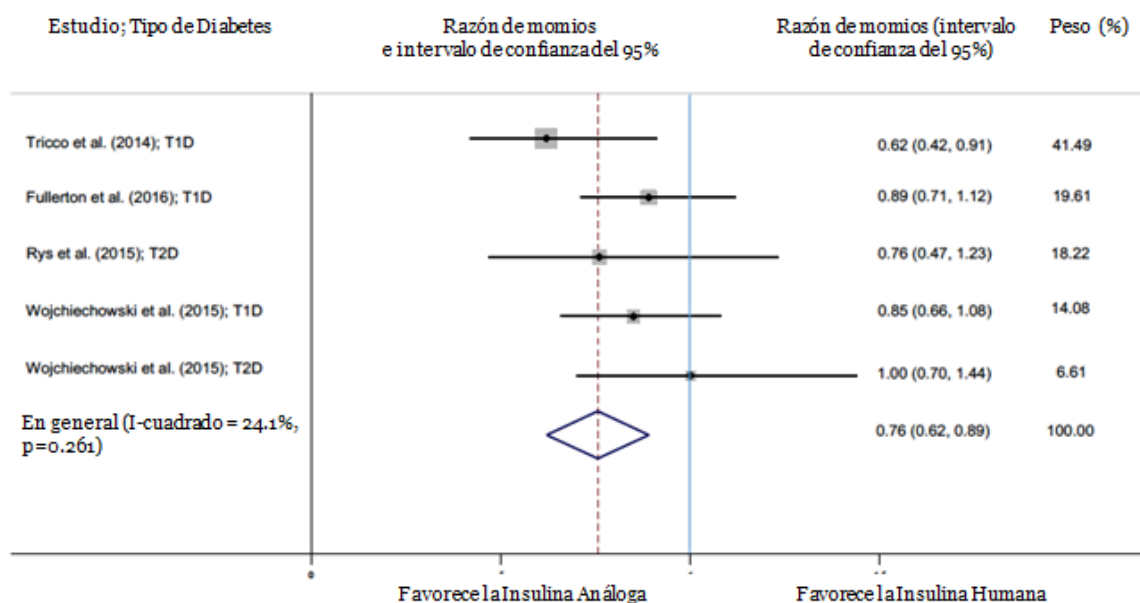
El Estudio de Al Menos un Tratamiento con Drogas Antidiabéticas por Vía Oral (LANCELOT, por sus siglas en inglés) de Home et al. (34) fue un estudio internacional de 36 semanas, aleatorizado, de estudio abierto, con grupos paralelos en el que los participantes fueron asignados al azar (1:1) para comenzar con glargina o Protamina Neutra Hagedorn en tratamientos anteriores de la metformina con glimepirida. Al final del tratamiento, los valores de la hemoglobina A1c y la proporción de participantes con hemoglobina A1c <7.0 por ciento no fueron significativamente diferentes para glargina y Protamina Neutra Hagedorn. No hubo diferencia entre los grupos en la proporción de participantes que informaron ≥ 1 episodios de hipoglucemia en cualquier momento (36.4% para glargina vs. 36.0% para Protamina Neutra Hagedorn). Tres participantes en el grupo de glargina y un participante en el grupo de Protamina Neutra Hagedorn tuvieron episodios de hipoglucemia severa. Sin embargo, la tasa de hipoglucemia nocturna sintomática, confirmada por glucosa plasmática ≤ 3.1 mmol / l, fue 48 por ciento menor con glargina que con insulina de Protamina Neutra Hagedorn, que

fue significativamente diferente. Los nueve estudios sobre diabetes tipo 2 fueron patrocinados por la industria farmacéutica.

En resumen, los resultados del estudio varían, y la mayoría no muestra diferencias significativas en la hipoglucemia severa entre la insulina humana y la análoga. Tres estudios mostraron reducciones significativas en la hipoglucemia severa. Sin embargo, los tres estudios fueron patrocinados por compañías farmacéuticas y en un estudio, la insulina fue prescrita por un solo médico que no era ciego.

Figura 3. Diagrama de bosque de metaanálisis que compara los episodios de hipoglucemia severa entre insulina análoga y humana en pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2. Abreviaturas: Razón de momios (OR, por sus siglas en inglés).

Figura 2. Riesgo de hipoglucemia severa con insulina humana vs. análoga



2.4 Análisis

Hasta la fecha, el beneficio adicional de la insulina análoga sobre la insulina humana ha sido controvertido debido a hallazgos inconsistentes en la bibliografía, como se ilustró anteriormente. Aunque la insulina análoga se usa ampliamente en países de altos ingresos, los datos no han respaldado ninguna ventaja significativa de estas insulinas sobre la insulina humana, particularmente dado su costo sustancialmente más alto. Estudios previos y nuestra revisión de la bibliografía reciente no muestran una reducción consistente o clínica de la hemoglobina A1c (definida como una reducción de la hemoglobina A1c en al menos un 0,5%) con la insulina análoga, en comparación con la insulina humana en la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2. Sin embargo, la mayor preocupación con el uso de la insulina es el riesgo de hipoglucemia severa, que se ha demostrado consistentemente que es asociada con resultados negativos, incluida la mortalidad, en numerosos estudios (12). Por lo tanto, esta revisión se centró en el riesgo de hipoglucemia, especialmente la hipoglucemia severa, comparando la insulina humana con la análoga.

Un desafío importante para determinar los beneficios potenciales de las insulinas análogas sobre las insulinas humanas es la variación dramática en los criterios de inclusión del estudio (tipo 1, tipo 2 o ambas y adultos vs. niños), los resultados de interés y las definiciones de hipoglucemia severa. Como

se muestra en la Figura 3, los resultados de la agrupación de varios metaanálisis ilustran una posible ventaja de "población" de las insulinas análogas sobre la insulina humana específicamente para reducir el riesgo de hipoglucemia severa. Sin embargo, esto debe interpretarse con cautela ya que los estudios individuales no tienen resultados consistentes ni hay factores consistentemente identificables que puedan explicar las discrepancias. En general, sin embargo, estos factores incluyen diferencias o falta de definiciones de hipoglucemia severa, un alto nivel de heterogeneidad de la materia y posible conflicto de intereses a través de la financiación de la industria.

En contraste, las Pruebas Controladas Aleatorizadas recientes en la diabetes tipo 1 han agregado cierta claridad, sobre todo la prueba HypoAna (19). Hubo una reducción clínicamente significativa en los episodios de hipoglucemia severa en aquellos que estaban en el régimen de insulina análoga con una reducción absoluta de la tasa de 0-5 episodios por paciente al año (reducción de la tasa relativa del 29 por ciento). Sin embargo, en un análisis post-hoc que evaluó los resultados a nivel de paciente único, el 43 por ciento informó un número similar de episodios de hipoglucemia severa en ambos grupos de tratamiento (20). A pesar de la preocupación sobre la mejor manera de comparar la carga de hipoglucemia entre los grupos, el régimen análogo parece haber sido más rentable (22).

En general, los estudios en niños y adultos con riesgo conocido de hipoglucemia son consistentes con el hallazgo de que la hipoglucemia nocturna y sintomática es menor con el uso de insulina análoga, con mejor evidencia de análogos basales (23, 24). La bibliografía sobre diabetes tipo 2 es menos consistente, con solo cuatro de nueve estudios recientes que muestran tasas reducidas de hipoglucemia severa con insulinas análogas. Esto bien puede estar relacionado con las diferencias en las características del nivel del paciente que típicamente distinguirían a los pacientes en la clínica, por ejemplo, un paciente no obeso con diabetes tipo 2 no clásica que puede tener características similares a la diabetes tipo 1.

2.5 Conclusiones

Las insulinas análogas tienen resultados clínicos similares en comparación con la insulina humana en las pruebas publicadas. Sin embargo, datos más recientes sugieren que las insulinas análogas de acción prolongada pueden proporcionar beneficios para reducir el riesgo de hipoglucemia severa en pacientes de alto riesgo con diabetes tipo 1. Dada la alta heterogeneidad de los estudios, el valor discreto presentado por el efecto estimado sobre la eficacia y la seguridad, posibles conflictos de intereses de los estudios, y el mayor coste apreciable de los análogos de insulina, todavía no hay soporte para recomendar terapia de primera línea con análogos.¹⁷ La función de los análogos en el tratamiento de la diabetes tipo 1 podría determinarse mejor mediante otros estudios observacionales de buena calidad metodológica para evaluar su eficacia y seguridad a largo plazo, así como su relación costo-eficacia. Sin embargo, se puede argumentar que la insulina análoga de acción prolongada debe considerarse en un pequeño porcentaje de pacientes que experimentan *hipoglucemia frecuente, severa o nocturna*. Los pacientes que no pueden lograr un control metabólico óptimo en la insulina humana debido a episodios recurrentes de hipoglucemia tienen más probabilidades de beneficiarse de una insulina análoga de acción prolongada.

De hecho, este enfoque se refleja en la Agencia de Gestión Farmacéutica (PHARMAC, por sus siglas en inglés) en Nueva Zelanda, que ha recomendado insulinas humanas como tratamiento de primera línea, con análogos de insulina reservados para el subgrupo de pacientes con diabetes tipo 1 cuyo estilo de vida se ve significativamente afectado por hipoglucemia sintomática recurrente (35). El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido sugiere recetar análogos de insulina de acción prolongada para pacientes con diabetes tipo 1 (36). La Asociación Americana de la Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) también apoya el uso de insulina análoga de acción prolongada en la diabetes tipo 1 para evitar el riesgo de hipoglucemia y para pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo de hipoglucemia (37).

3. Resultados clínicos que comparan los dispositivos tipo pluma de insulina con viales y jeringas

Conclusiones clave: Resultados clínicos de los dispositivos tipo pluma de insulina, y viales y jeringas

- Los dispositivos tipo pluma parecen ser preferidos en términos de adherencia y persistencia del tratamiento, así como de la calidad de vida.
- Faltan datos para respaldar los resultados clínicos de versión mejorada con dispositivo tipo pluma en comparación con el vial y la jeringa.
- Se alienta y justifica el uso de un vial y una jeringa más asequibles en entornos donde los recursos son limitados.
 - Las excepciones a esto son los pacientes con discapacidad visual que probablemente se beneficien de los dispositivos tipo pluma.

3.1 Generalidades

Como se describió en informes anteriores que Abordan el Reto y las Limitaciones de las Fuentes y el Suministro de Insulina (ACCISS, por sus siglas en inglés), la asequibilidad es una barrera importante en el tratamiento a largo plazo de la diabetes (8). No solo el costo de la insulina es alto, sino que los costos de suministro adicionales, como los dispositivos de administración de insulina, se suman a la presión financiera del cuidado de la diabetes (38). En la actualidad, los dos métodos más comunes de administración de insulina son los dispositivos viales y de jeringa vs. los de tipo pluma (incluidas las plumas reutilizables con cartuchos de insulina y las plumas desechables). Para muchos, las plumas de insulina son preferidas por conveniencia y comodidad, y se utilizan cada vez más en países de mayores ingresos. Además, son preferidas por las personas con discapacidad visual que no cuentan con apoyo social para ayudarse con las inyecciones. Las plumas de insulina producen un "clic" audible durante la dosificación, lo que permite a las personas con discapacidad visual dosificar con precisión. Sin embargo, las plumas son el dispositivo de entrega con el precio más alto, lo que aumenta aún más el costo del cuidado de la diabetes (38). Es importante destacar que la mayoría de las insulinas más nuevas para ingresar al mercado, incluidas las formulaciones concentradas, solo se producen en forma de pluma. Las insulinas de acción rápida y corta suministradas por vial son todavía necesarias para la terapia con bomba de insulina y la infusión intravenosa cuando se usan en entornos de atención crítica para pacientes hospitalizados y no pueden reemplazarse por dispositivos tipo pluma. Además, una ventaja de las jeringas clásicas es que la insulina regular y la Protamina Neutra Hagedorn pueden mezclarse en diversas proporciones y administrarse en una sola inyección.

Dada la diferencia de precio, particularmente en entornos de recursos más bajos, es crucial examinar críticamente los resultados clínicos de los dispositivos tipo pluma de insulina en comparación con las jeringas y los viales de insulina. Por lo tanto, realizamos una revisión exhaustiva de la bibliografía para resumir los datos más recientes que evalúan los resultados clínicos de las plumas de insulina en comparación con los viales y jeringas. Dado que las complicaciones micro y macrovasculares y la hipoglucemia contribuyen más significativamente a la muerte y la morbilidad relacionadas con la diabetes, se evaluó el impacto de ambos dispositivos de administración de insulina sobre la hemoglobina A1c y la hipoglucemia.

3.2 Métodos

Búsqueda bibliográfica

Una revisión sistemática y un metaanálisis sobre el tema fue realizado recientemente por Lasalvia P et al. (39). Se estableció contacto con el autor correspondiente del estudio para determinar la fecha de su búsqueda bibliográfica, que fue el 7 de noviembre de 2014. Para actualizar la búsqueda

bibliográfica desde que se realizó su búsqueda, realizamos una búsqueda en PubMed y Embase para las fechas del 1ro de noviembre de 2014 al 13 de febrero de 2017, y en Web of Science y Cochrane Central para el año 2015 hasta el 13 de febrero de 2017. Se utilizó la siguiente sintaxis para cada base de datos:

1. PubMed

("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Insulinsí"[mesh] OR diabetes[tiab] OR diabetic*[tiab] OR insulin*[tiab])

Y

(pen[tiab] OR pens[tiab])

Y

("2014/11/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])

2. Embase

('diabetes mellitus'/exp OR 'insulin derivative'/exp OR diabetes:ab,ti OR diabetic*:ab,ti OR insulin*:ab,ti)

Y

('insulin injection pen'/exp OR pen:ab,ti OR pens:ab,ti)

Y

[1-11-2014]/sd AND [embase]/lim

3. Web of Science

Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Timespan=2015-2017

Términos=("diabetes" OR "diabetic*" OR "insulin*") AND ("pen" OR "pens")

4. Cochrane Central

Límite de 2015 - 2017

("diabetes" OR "diabetic*" OR "insulin*") AND ("pen" OR "pens")

Los términos de búsqueda y la sintaxis se crearon con la ayuda de un bibliotecario en la Biblioteca de Medicina de Countway de la Universidad de Harvard.

Solo se evaluaron los estudios que comparaban directamente los dispositivos tipo pluma de insulina con los viales y jeringas de insulina. Se excluyeron los escenarios de pacientes hospitalizados y los estudios que evalúan las preferencias de enfermería.

3.3 Resultados

Búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica arrojó un total de 656 referencias. Después de eliminar las duplicadas quedaron 415 referencias. De estos, se incluyeron seis estudios para la extracción de datos: una revisión sistemática con metaanálisis, tres estudios retrospectivos y dos estudios observacionales. No se encontraron pruebas controladas aleatorias.

Características del estudio y resultados

Lasalvia et al. (39) realizó una revisión sistemática de la eficacia de los dispositivos tipo pluma en comparación con el vial y la jeringa en ocho bases de datos. Se incluyeron 17 estudios en su análisis. Se realizó metaanálisis para hemoglobina A1c, hipoglucemia, adherencia y persistencia. Hubo una diferencia estadísticamente significativa para el cambio medio en los dispositivos tipo pluma a favor del nivel de hemoglobina A1c (-0,28 [intervalo de confianza del 95% -0,49, -0,07]), pero no alcanzó

el umbral de significación clínica, que generalmente está entre -0,3 a -1. por ciento. Siete estudios examinaron las tasas de hipoglucemia. Tres no mostraron diferencias entre la pluma y el vial / jeringas. Se realizó un metaanálisis en cuatro estudios con resultados de hipoglucemia reportados a los 12 meses, que mostraron un efecto favorable con los dispositivos tipo pluma. Sin embargo, el estudio que llevó ~ 50 por ciento del peso en el metaanálisis fue un estudio de cohorte retrospectivo de una gran base de datos nacional de reclamaciones. Los usuarios de la pluma en el estudio mostraron menos hipoglucemia, pero también tuvieron más visitas al consultorio del endocrinólogo por razones poco claras, lo que podría confundir los resultados. Dos estudios reportaron ingresos hospitalarios relacionados con la hipoglucemia. Una fue una revisión de la base de datos de reclamaciones que mostró un número reducido de hospitalizaciones por hipoglucemia. En el segundo estudio, la tasa de ingresos hospitalarios relacionados con la hipoglucemia no alcanzó relevancia.

Ninguno de los otros cinco estudios incluidos en nuestra revisión bibliográfica mostró una diferencia en la hemoglobina A1c o la hipoglucemia comparando los dispositivos tipo pluma con los viales y la jeringa. Los estudios examinados son pocos y no incluyen pruebas controladas aleatorias (40 - 44).

3.4 Análisis

Los dispositivos tipo pluma de insulina están creciendo en popularidad y se usan en países de altos ingresos dada su facilidad de uso y preferencia por los pacientes. Estos nuevos dispositivos para la administración de la insulina tienen un precio más alto que el uso tradicional de jeringas y viales. Sin embargo, el precio de las jeringas también es sustancial, y puede costar un promedio de ~ US \$ 0,20 por jeringa en los países de bajos ingresos (45), y la provisión gubernamental de jeringas de insulina en muchos países de bajos y medianos ingresos sigue siendo deficiente. Por lo tanto, muchas familias compran sus jeringas de insulina en privado, lo cual es una carga financiera significativa dada la cronicidad de la diabetes (45). Aunque los dispositivos de insulina tienen sus ventajas, la bibliografía actual no sugiere diferencias significativas en los resultados de calidad entre la jeringa de insulina y los viales en comparación con las plumas de insulina. Por lo tanto, especialmente en países de bajos y medianos ingresos con fondos limitados, la prioridad debería ser el acceso mejorado y la cobertura universal de jeringas / viales de insulina, antes de invertir en dispositivos tipo pluma de mayor precio. Sin embargo, la evidencia y la experiencia clínica respaldan la reserva de plumas de insulina para un pequeño subconjunto de usuarios de insulina con discapacidad visual que no pueden usar las jeringas de insulina de manera segura.

3.5 Conclusiones

Aunque los dispositivos tipo pluma parecen ser preferidos en términos de adherencia y persistencia, así como de calidad de vida, faltan los datos para respaldar mejores resultados clínicos. Por lo tanto, en entornos donde los recursos son limitados, se recomienda y justifica el uso de un vial y una jeringa más económicos. Las excepciones a esto son los usuarios de insulina con discapacidad visual que probablemente se beneficien de los dispositivos tipo pluma.

4. Uso necesario de insulina en la diabetes tipo 2

Conclusiones clave: Uso necesario de insulina en la diabetes tipo 2

- La insulina es necesaria para las siguientes situaciones en la diabetes tipo 2:
 - Hiperglucemia marcada con deficiencia de insulina sintomática (puede ser transitoria)
 - El fracaso de los agentes orales para lograr objetivos de glucosa individualizados
- Un marco conceptual para el tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 que incluye solo la lista de medicamentos esenciales de la OMS.

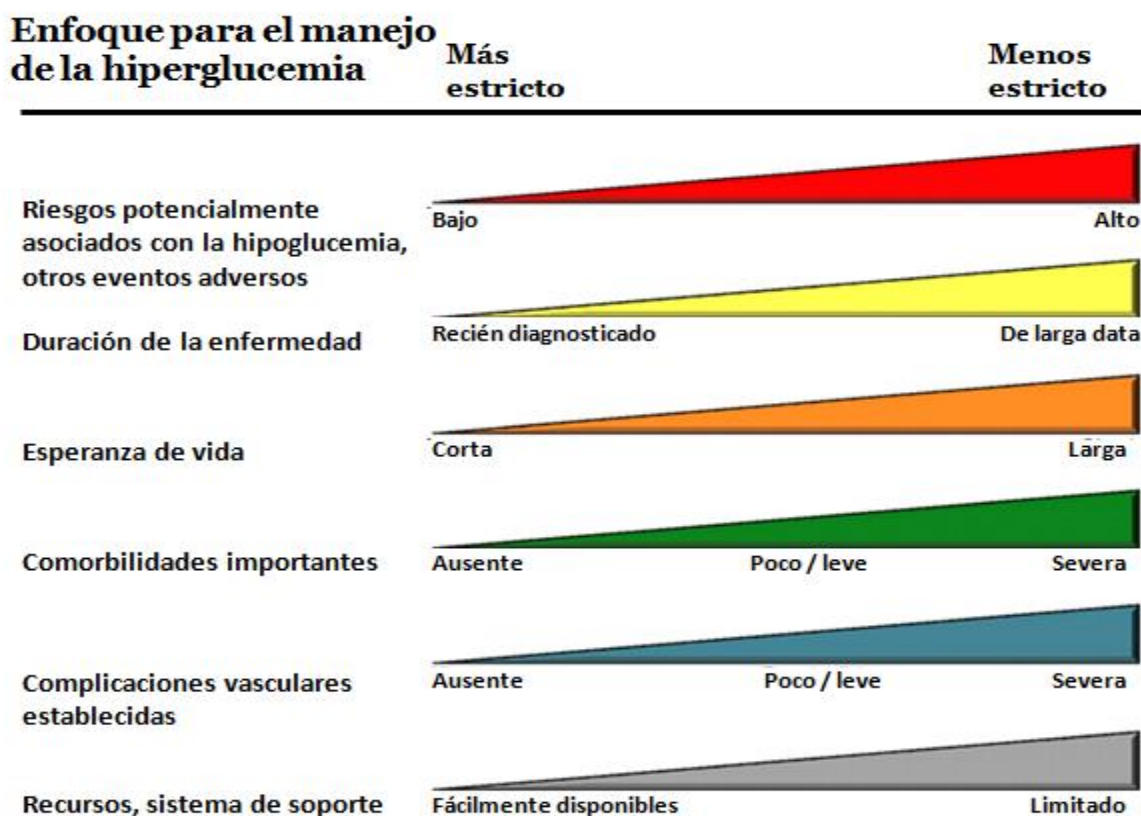
4.1 Generalidades

La insulina es la base del tratamiento para todas las personas con diabetes tipo 1. Sin embargo, el uso de insulina en la diabetes tipo 2 es más complejo y las prácticas que rodean el inicio y el tratamiento de la insulina en la diabetes tipo 2 varían. Como parte del estudio que aborda el reto y las limitaciones de las fuentes y el suministro de insulina (ACCISS), se realizó una revisión sistemática de la bibliografía de los datos publicados que caracterizan el consumo de insulina en la diabetes tipo 2 (8). Los resultados muestran tasas de consumo de insulina muy variables en la diabetes tipo 2, que van del 2,4 por ciento en Taiwán al 23,5 por ciento en los Estados Unidos (EE. UU.). La revisión demuestra la falta de consenso con respecto a las mejores prácticas para el tratamiento con insulina en pacientes con diabetes tipo 2. El cómo y cuándo iniciar la insulina como monoterapia o en combinación con agentes hipoglucemiantes orales sigue siendo ambiguo. Por lo tanto, la siguiente sección busca revisar las pautas actuales y la evidencia sobre el uso y la iniciación de la insulina en la diabetes tipo 2 para ayudar a alcanzar los objetivos glucémicos de una manera segura y rentable, particularmente en entornos de recursos bajos.

4.2 Objetivos glucémicos en la diabetes tipo 2

El objetivo del control glucémico en cualquier persona que viva con diabetes es evitar complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo. Se ha demostrado que los objetivos de la hemoglobina A1c de <7 por ciento (53 mmol / mol) reducen las complicaciones microvasculares de la diabetes. Los análisis epidemiológicos del Estudio de Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT, por sus siglas en inglés) (6) y del Estudio prospectivo de la diabetes en el Reino Unido (UKPDS, por sus siglas en inglés) (46, 7) demuestran una relación curvilínea entre la hemoglobina A1c y las complicaciones microvasculares. El seguimiento a largo plazo del Estudio prospectivo de la diabetes en el Reino Unido (> 10 años) sugiere que el control de la glucosa también puede reducir los episodios cardiovasculares, aunque esto sigue siendo incierto (47). Sin embargo, las pruebas posteriores (incluida la prueba de Acción para controlar el riesgo cardiovascular en la diabetes (48)) mostraron tasas elevadas de hipoglucemia severa y mortalidad en el grupo de control intensivo. Por lo tanto, se deben considerar numerosos aspectos al establecer objetivos glucémicos. La Asociación Americana de la Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) (11) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD, por sus siglas en inglés) (49) proponen que cada objetivo se personalice según las necesidades de cada persona. Las recomendaciones conjuntas de la ADA y la EASD sugieren que un objetivo de hemoglobina A1c de <7 por ciento (53 mmol / mol) es razonable para muchas mujeres adultas no embarazadas (49). Se pueden considerar objetivos de hemoglobina A1c más estrictos (como <6.5 por ciento [48 mmol / mol]), si se puede lograr sin hipoglucemia significativa, en pacientes individuales seleccionados, como aquellos con diabetes de corta duración, larga esperanza de vida o sin enfermedad cardiovascular significativa. Por el contrario, para las personas con antecedentes de hipoglucemia severa, complicaciones microvasculares y macrovasculares avanzadas o condiciones comórbidas extensas, y esperanza de vida limitada, los objetivos de hemoglobina A1c menos estrictos (como <8 por ciento [64 mmol / mol]) pueden ser prudentes (11). La Figura 4 demuestra los criterios a considerar al determinar los objetivos glucémicos en un paciente individual.

Figura 4. Enfoque para el manejo de la hiperglucemia¹



Es importante señalar que, el riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes se asocia de forma independiente y aditiva con la hiperglucemia y la hipertensión (50). Un análisis observacional a largo plazo de pacientes con Estudio prospectivo de la diabetes en el Reino Unido encontró que el riesgo de cualquier criterio de valoración relacionado con la diabetes disminuyó en un 21 por ciento y la muerte relacionada con la diabetes en un 22 por ciento por cada uno por ciento de reducción en la hemoglobina A1c actualizada. Además, *el riesgo de enfermedad microvascular se redujo en un 37 por ciento por cada uno por ciento de disminución en la hemoglobina A1c (50)*. Esto es particularmente importante a considerar en entornos donde los objetivos glucémicos especificados anteriormente son difíciles de lograr. Los enfoques individualizados para cada paciente y las pequeñas reducciones en la hemoglobina A1c y la presión arterial tienen implicaciones potencialmente grandes para las complicaciones diabéticas a largo plazo.

4.3 Manejo farmacológico de la diabetes tipo 2

El objetivo principal del tratamiento de la diabetes es controlar el nivel de glucosa plasmática para reducir el riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares y aliviar los síntomas de la hiperglucemia, como la poliuria y la pérdida de peso, cuando está presente. En la prueba del Estudio prospectivo de la diabetes en el Reino Unido como punto de referencia publicada en 1998, 5.102 pacientes de 23 centros fueron aleatorizados para el control intensivo de la glucemia (glucosa en ayunas <6 mmol / l / 108 mg / dl) vs. el control convencional (glucosa en ayunas <15 mmol / l / 270 mg / dl). El grupo intensivo incluyó tres estrategias principales: insulina sola, sulfonilurea y metformina (solo personas con sobrepeso). Durante el estudio de 10 años, la monoterapia fracasó a

¹ De Annals of Internal Medicine, Ismail-Beigi F, et al., Individualizing Glycemic Targets in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications of Recent Clinical Trials (Individualización de los objetivos glucémicos en la diabetes mellitus tipo 2: implicaciones en pruebas clínicas recientes), 154, 8, Figura 1, 554. Copyright © 2011. American College of Physicians (Colegio Americano de Médicos). Todos los derechos reservados. Reimpresión autorizada por el American College of Physicians, Inc.

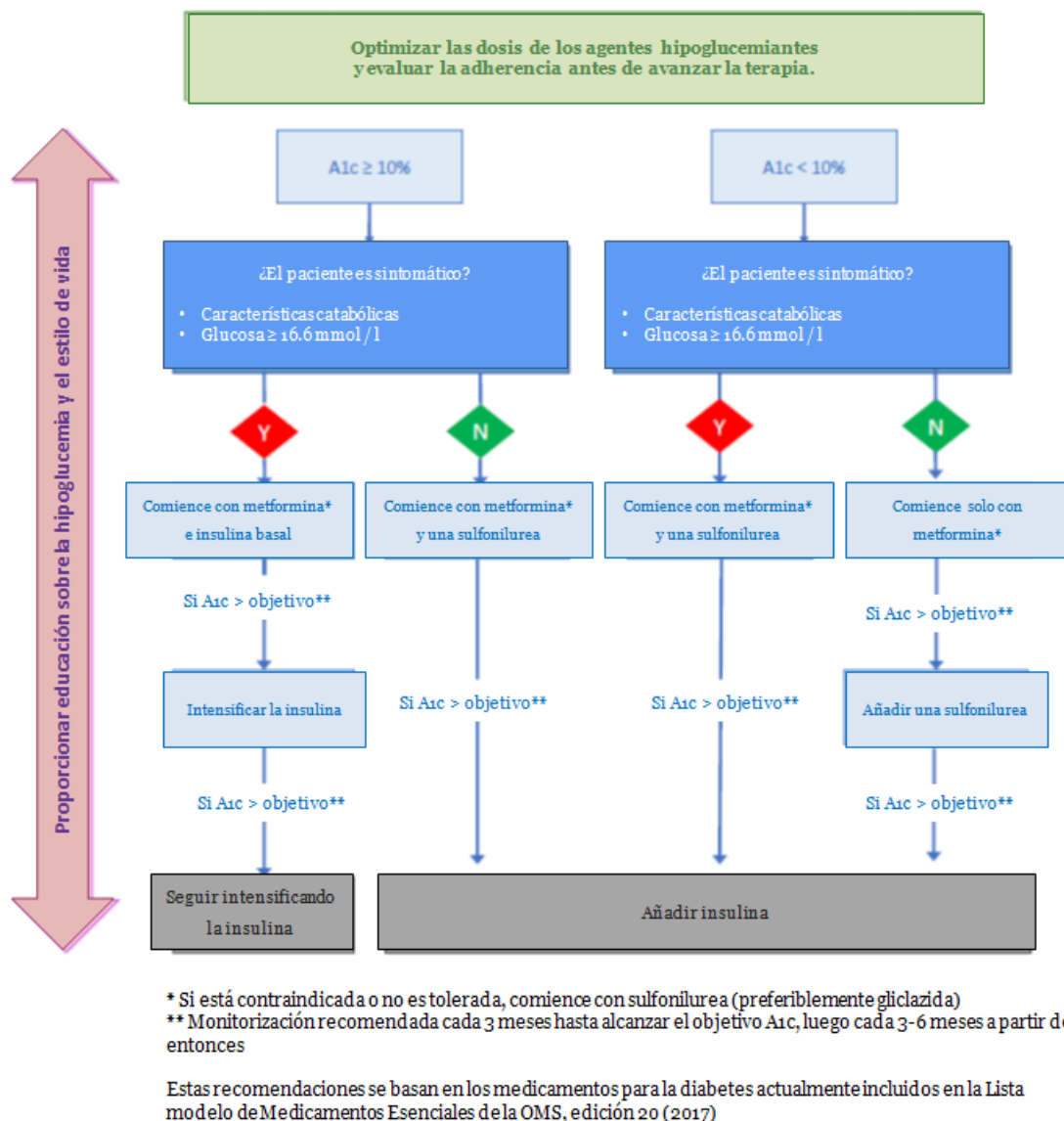
una tasa del 5-10 por ciento por año en ambos grupos y solo aproximadamente el 20 por ciento de los pacientes se mantuvieron con un solo fármaco al final de la prueba; en consecuencia, ahora es una práctica estándar combinar agentes orales con insulina para lograr el control glucémico. De hecho, al final del Estudio prospectivo de la diabetes en el Reino Unido original, alrededor del 60 por ciento de los pacientes en el grupo intensivo y el 50 por ciento en el grupo convencional necesitaron insulina para mantener el objetivo de glucosa. La hemoglobina A1c media final fue del 7,9 por ciento en la terapia convencional y del 7,0 por ciento en la terapia intensiva, y esto se asoció con una reducción del 25 por ciento en las tasas de retinopatía, nefropatía y (posiblemente) neuropatía. Los resultados fueron aún más fuertes en el grupo epidemiológico (que comparó la hemoglobina A1c alcanzada en lugar del grupo de tratamiento), y no se observó un umbral glucémico para complicaciones. Hubo una reducción no significativa del 16 por ciento en el infarto de miocardio o muerte súbita con terapia intensiva, y una reducción del 25 por ciento en el riesgo de muerte por cada uno por ciento de baja de hemoglobina A1c. De importancia, la terapia antihipertensiva redujo notablemente todos los criterios de valoración, tanto microvasculares como arteriales (7).

Se ha demostrado que los agentes hipoglucémicos que no son insulina disminuyen cada hemoglobina A1c en aproximadamente 0.5-1.5 por ciento. Agregar un segundo agente de una clase diferente reduce la hemoglobina A1c en aproximadamente otro 1.0 por ciento. Las sulfonilureas y la metformina han estado en el mercado por muchos años y las versiones genéricas están disponibles. Por lo tanto, su costo mensual es extremadamente bajo en comparación con los agentes diabéticos más recientes que pueden ser hasta 65 veces más caros que las sulfonilureas genéricas y la metformina (51). Para la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2, la metformina es la mejor opción terapéutica como terapia inicial dado su perfil terapéutico, seguridad relativa y bajo costo (52). Existe un consenso internacional en las guías de práctica clínica de que la metformina, si no está contraindicada y es tolerada, es el agente de primera línea preferido y el más rentable, respaldado por los resultados del Estudio prospectivo de la diabetes en el Reino Unido y otros estudios (37,49,53). Las sulfonilureas todavía se usan ampliamente y están en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS (10). Sin embargo, los estudios han demostrado repetidamente un riesgo significativo de hipoglucemia y un aumento del riesgo cardiovascular y de mortalidad con sulfonilureas, particularmente con tolbutamida y glibenclamida (también conocida como gliburida) (54). Estos efectos fueron más pronunciados con glibenclamida, y menos con gliclazida, glipizida y glimepirida (55). Gliclazide figura en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS; sin embargo, la glibenclamida aún aparece en la lista (10). Se ha argumentado que, dadas las preocupaciones de seguridad con la glibenclamida, este agente ya no debería utilizarse (55). El veredicto sobre la seguridad de las recientes sulfonilureas, gliclazida, glipizida y glimepirida, todavía está excluido y se necesitan más estudios para abordar esta cuestión (56). Por lo tanto, actualmente, cuando se prescriben sulfonilureas, es preferible elegir un agente más reciente.

En la Figura 5, en la Sección 4.4, se puede encontrar un marco para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en entornos con acceso solo a la Lista de Medicamentos Esenciales 2017 (EML, por sus siglas en inglés) de la OMS. Si el nivel de hemoglobina A1c del paciente está por debajo del 10 por ciento en el momento del diagnóstico, uno puede comenzar con metformina y luego agregar un segundo agente sin insulina si los objetivos de hemoglobina A1c no se cumplen en tres meses. Antes de avanzar en el régimen, la recomendación es valorar los medicamentos existentes en sus dosis óptimas y consultar sobre la adherencia. Muchos regímenes aparentemente "inadecuados" pueden estar sujetos a que los pacientes no tomen el régimen de manera correcta. El agente que se elija a continuación puede basarse en el riesgo de hipoglucemia de una persona. Se debe usar un enfoque centrado en el paciente para guiar la elección de los agentes farmacológicos. Las consideraciones incluyen eficacia, riesgo de hipoglucemia, impacto en el peso, posibles efectos secundarios, costo y preferencias del usuario. Para aquellos que no tienen síntomas agudos de hiperglucemia, si el riesgo de hipoglucemia es una preocupación clínica importante (por ejemplo, en un paciente anciano frágil o propenso a caídas), un segundo agente apropiado puede ser un inhibidor de DPP-4. Sin embargo, si la hipoglucemia es menos preocupante, un buen agente de segunda línea es una sulfonilurea. Se recomienda el uso de un agente de vida media más corto, como la glipizida, especialmente en pacientes mayores. Evite las sulfonilureas de acción más prolongada, como la gliburida y la clorpropamida. Si el paciente aún no puede alcanzar el objetivo de hemoglobina A1c con cualquiera de los modos de terapia dual, se puede agregar insulina o un tercer agente no insulínico. Si la hemoglobina A1c está por encima del 10 por ciento en el momento del diagnóstico y el paciente es sintomático (por ejemplo, polidipsia, poliuria,

pérdida de peso), se recomienda iniciar la terapia con metformina e insulina basal. Si todavía no se alcanza el objetivo de hemoglobina A1c, intensifique la terapia con insulina hasta que se logre el objetivo. En última instancia, dada la progresión natural de la enfermedad, muchos pacientes requerirán tratamiento con insulina (generalmente en combinación con otros agentes) para mantener un buen control de la glucosa.

Figura 5. Algoritmo de tratamiento para el manejo de la diabetes tipo 2 utilizando la Lista actual de Medicamentos Esenciales de la OMS, edición 20, 2017



4.4 Conclusiones

El objetivo principal del tratamiento de la diabetes es controlar el nivel de glucosa plasmática para reducir el riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares y aliviar los síntomas de la hiperglucemia, como la poliuria y la pérdida de peso, cuando están presentes. Se ha demostrado que los objetivos de hemoglobina A1c de <7 por ciento (53 mmol / mol) reducen las complicaciones microvasculares de la diabetes. Además, el riesgo de enfermedad microvascular se ha reducido en un

37 por ciento por cada uno por ciento de disminución en la hemoglobina A1c. Sin embargo, los beneficios de la disminución de la hemoglobina A1c deben sopesarse cuidadosamente con el riesgo de hipoglucemia, lo que puede conducir a una mayor morbilidad y mortalidad. La hipoglucemia se puede prevenir y manejar en la gran mayoría de los usuarios de insulina y se deben hacer todos los esfuerzos para evitarla por completo. Por lo tanto, la decisión de usar insulina en la diabetes tipo 2 depende del grado de deficiencia de insulina del individuo, la efectividad de los agentes no relacionados con la insulina, el riesgo de hipoglucemia y el costo. En entornos de bajos recursos donde la supervisión y el apoyo cuidadoso son desafiantes, el uso de agentes no relacionados con la insulina puede ser más rentable y preferible en pacientes asintomáticos antes de comenzar a administrar insulina. En los casos en que añadir insulina a la persona es de menor costo que los agentes no relacionados con la insulina, los médicos deben equilibrar el riesgo y el beneficio.

5. Intercambiabilidad de formulaciones de insulina

Conclusiones clave: Intercambiabilidad de formulaciones de insulina

- Las insulinas biosimilares más recientes están emergiendo en el mercado global.
- La experiencia clínica con insulina biosimilar recién está empezando y la forma óptima de supervisar a los pacientes durante estos cambios no está clara.
- Al igual que con cualquier ajuste o cambio en los medicamentos, la monitorización cuidadosa de la glucosa, el seguimiento y la educación integral siguen siendo los elementos claves de un manejo seguro y efectivo de la insulina.
- Cuando estos elementos claves están en su lugar, cambiar al usuario de insulina de un producto original a uno biosimilar de menor precio es generalmente razonable.

5.1 Generalidades

Como se describió en detalle en informes anteriores de Abordando el reto y las limitaciones de las fuentes y el suministro de insulina (ACCISS, por sus siglas en inglés) (5, 8), dos de las principales barreras para el acceso a la insulina a nivel mundial son la disponibilidad y la asequibilidad. La mayor parte del suministro mundial de insulina proviene de tres fabricantes de insulina que tenían una participación del 88,7% en el mercado global de insulina en 2012: Novo Nordisk, Sanofi y Eli Lilly and Company (8). Mientras que los informes iniciales de Abordando el reto y las limitaciones de las fuentes y el suministro de insulina identificaron a 42 fabricantes de insulina potencialmente independientes en todo el mundo, las entrevistas con compañías revelaron que solo hay unas diez, la mayoría de las cuales son fabricantes locales que venden solo en sus mercados locales (8). El costo persistentemente alto de la insulina probablemente se deba, al menos en parte, al dominio del mercado de los tres grandes fabricantes de insulina. En los últimos años, las insulinas análogas biosimilares han surgido en el mercado (57). Otros nombres para biosimilares incluyen medicamentos genéricos intercambiables (EE. UU.) y medicamentos de entrada subsecuente (Canadá). Los productos biosimilares son productos biológicos que son muy similares a un producto biológico previamente aprobado (producto de referencia) sin diferencias clínicamente significativas en seguridad y eficacia en comparación con el producto de referencia (58). Por lo tanto, se encuentran disponibles proveedores alternativos de insulina para personas con diabetes, potencialmente a un costo menor. Sin embargo, el precio y la accesibilidad dependen en parte de la intercambiabilidad de estos agentes más recientes.

Todas las personas que reciben insulina requieren una cuidadosa vigilancia debido a la necesidad de mantener la glucosa en sangre del paciente dentro de un estrecho margen con la finalidad de evitar la hipoglucemia o la hiperglucemia. Los niveles de glucosa en sangre pueden verse afectados por

cambios en la dieta, el ejercicio, el estilo de vida o enfermedades concomitantes. La pregunta en esta revisión es si un cambio en la insulina de un producto biofarmacéutico de referencia a un biosimilar se debe tratar con un control de rutina de los niveles de glucosa en sangre o si se debe indicar un monitoreo y seguimiento intensivo.

5.2. Insulina Biosimilar

Con la expiración de las patentes de insulina analógica, se está desarrollando un número cada vez mayor de productos biosimilares. Como se discutió anteriormente en el informe de ACCISS de 2015 (5), se estima que los biosimilares en Europa podrían ofrecer ahorros del 20 al 30 por ciento en comparación con los medicamentos de referencia y disminuir los precios del 12 al 51 por ciento en el producto de referencia una vez que se introduce un biosimilar. A diferencia de la producción de medicamentos genéricos de moléculas pequeñas, el proceso de fabricación de biosimilares es fundamental y cada paso tiene un gran impacto en el producto final. Estos productos son más susceptibles a variaciones menores durante el proceso de fabricación y, por lo tanto, no se consideran inherentemente intercambiables (59). Debido a su gran tamaño y complejidad, puede ser imposible producir una copia exacta del producto biológico original. De hecho, los requisitos clínicos y regulatorios para la insulina biosimilar son más complicados que con medicamentos genéricos de moléculas más pequeñas y su intercambiabilidad sigue siendo un tema de debate.

Es importante señalar que las hormonas como la insulina no están actualmente reguladas como productos biológicos en los EE. UU. Por lo tanto, los productos de insulina biosimilar aprobados en los EE. UU. tampoco están sujetos a las reglamentaciones "biosimilares" de la Administración de Alimentos y Medicamentos (60). Sin embargo, es probable que gran parte de esta confusión desaparezca en el 2020. El 23 de marzo de 2020, "se considerará que una solicitud aprobada para un producto biológico según la sección 505 de la Ley de Combinaciones en Dosis Fijas (FDC, por sus siglas en inglés) es una licencia para el producto biológico según la sección 351 de la Ley del Servicio de Salud Pública (PHS, por sus siglas en inglés) (61)." En contraste, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) sí considera que la insulina es un producto médico biológico. La razón de esta diferencia es en parte histórica. En los EE. UU., las insulinas análogas como Lantus® fueron aprobadas originalmente como fármacos de moléculas pequeñas (Solicitud de Nuevos Fármacos) por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) (en virtud de la sección 505 de la US Food, Drug, and Cosmetic Act (Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de Estados Unidos)), en lugar de productos biológicos a través de la Ley de Competencia de Precios e Innovación de Productos Biológicos (BPCI, por sus siglas en inglés) (Solicitud de Autorización de Producto Biológico (Biologics License Application, BLA)) (60). Por lo tanto, los fabricantes de genéricos que buscan la autorización para la comercialización de productos de insulina biosimilar solo pueden enviar solicitudes abreviadas de nuevos fármacos usando los datos asociados con el producto de referencia aprobado originalmente, en este caso, medicamentos de "moléculas pequeñas". Por lo tanto, en los EE. UU., las insulinas biosimilares se denominan productos de insulina "de seguimiento" y pueden no estar sujetas a las mismas preocupaciones sobre biosimilaridad e intercambiabilidad. En la publicación, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ha aprobado solo dos análogos de insulina biosimilares para su uso en la Unión Europea: Abasaglar®, insulina glargina y Lusdana Nexvue®, insulina glargina (62). La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) recientemente aprobó Basaglar® (insulina glargina), aunque no como un biosimilar, sino como un agente "biológico de seguimiento" a través de una vía abreviada de aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos para moléculas pequeñas (505 (b) 2). Abasaglar, un biosimilar de insulina glargina, se estudió en dos estudios clásicos, de diseño paralelo, de fase III, ELEMENT 1 en diabetes tipo 1 y ELEMENT 2 en diabetes tipo 2. Sin embargo, no se realizaron estudios de cambio que lo compararan con la insulina glargina de referencia y, por lo tanto, no se diseñaron estudios para abordar la intercambiabilidad (63).

Actualmente, se están desarrollando más medicamentos biosimilares. Lusdana Nexvue® de Merck, insulina glargina recibió en junio la aprobación provisional de la Administración de Alimentos y Medicamentos. Sanofi está estudiando un biosimilar de insulina lispro que actualmente se encuentra en pruebas de fase III (65). Además, Basalog®, un biosimilar de insulina glargina fabricado por

Biocon, ha sido recientemente aprobado en Japón (66). Por lo tanto, dada la cantidad de fabricantes y las nuevas insulinas biosimilares en desarrollo, se necesitan directrices para el uso clínico de estos agentes, incluso cuando la intercambiabilidad sigue siendo un espacio indefinido (62).

5.3. Intercambiabilidad

Tal como lo define la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), "la intercambiabilidad se refiere a la posibilidad de intercambiar un medicamento por otro que se espera que tenga el mismo efecto clínico. Esto podría significar reemplazar un producto de referencia por un biosimilar (o viceversa) o reemplazar un biosimilar por otro (67)." En los EE. UU. un medicamento intercambiable puede ser sustituido por otro medicamento equivalente (de referencia) por un farmacéutico sin el conocimiento del prescriptor (59, 68, 69). Sin embargo, dado que la biosimilaridad no implica intercambiabilidad, se necesita más evidencia para obtener una designación intercambiable en los EE. UU. Las reglamentaciones sobre intercambiabilidad son algo diferentes en la UE. En otro informe de ACCISS, el Dr. Thijs Geizen analiza el tema de la intercambiabilidad y los biosimilares en la UE (68). Por lo tanto, este artículo se centrará en la perspectiva en EE. UU., donde hay una falta de claridad de las leyes existentes sobre la intercambiabilidad de biosimilares.

En los Estados Unidos, se firmó una ley en 2010 que creó una licencia de vía abreviada para que los biosimilares establecieran dos tipos de biosimilares: biosimilares regulares y biosimilares intercambiables (71). Los medicamentos biosimilares actualmente están aprobados a través de la Ley de Competencia de Precios e Innovación de Productos Biológicos (BPCI, por sus siglas en inglés). De acuerdo con las regulaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos, los biosimilares intercambiables requieren un estándar regulatorio más alto, pero pueden ser sustituidos de manera segura. Desafortunadamente, las regulaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos no brindan orientación a estados individuales o gobiernos estatales sobre cómo promulgar o modificar sus leyes obligatorias de sustitución de genéricos. Del mismo modo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) permite a los países miembros decidir si designan un biosimilar como intercambiable (59). La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA, por sus siglas en inglés) del Reino Unido, como los EE. UU., desalienta la sustitución automática de productos biosimilares por el producto de referencia (70).

Hasta el momento, ninguno de los cuatro medicamentos biosimilares aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (filrastrim-sndz, infliximab-dyyb, adalimumab-atto y etanercept-szss) ha cumplido con el estándar probatorio más alto requerido para ser considerado un producto biosimilar biológico intercambiable. Por ejemplo, además de probar que el producto intercambiable producirá el mismo resultado clínico que el producto de referencia para todos los usos aprobados, el fabricante del biosimilar también debe demostrar que "el riesgo en términos de seguridad o de la eficacia disminuida de alternancia o cambio entre el uso del producto biológico y el producto de referencia no es mayor que el riesgo de utilizar el producto de referencia sin dicha alternancia o cambio "(68).

5.4 Relevancia/Perspectiva clínica

Con el aumento de los fabricantes de insulina a nivel mundial, el desarrollo de insulinas biosimilares, las diferencias en el poder adquisitivo global y las compras de insulina de diferentes proveedores (como el local de los mayoristas versus las licitaciones internacionales), surge la cuestión de la intercambiabilidad entre las insulinas. Además, existen desafíos importantes para mantener la calidad y consistencia entre los fabricantes de estos productos biosimilares (72). Actualmente no existen pautas claras para la práctica clínica, por ejemplo, cambiar a un usuario de insulina de marca Lantus® (insulina glargina) a medicamentos biosimilares o de continuación Basaglar® / Abasaglar® o Basalog®. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) informa que Abasaglar® solo debe iniciarse en aquellos que son nuevos en insulina glargina o en aquellos que requieren una revisión de su terapia debido a un control deficiente. Dado que sus efectos pueden no

ser idénticos, el UK's National Institute for Clinical Excellence (Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido) ha recomendado que los pacientes que han sido estables con Lantus no se cambien a Abasaglar® (63).

La información de prescripción de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Basaglar recomienda continuar con la misma dosis cuando se cambie de otro producto de insulina glargina, 100 unidades / ml, a Basaglar® (73). La hora del día para la administración debe ser determinada por el médico. Se recomienda una reducción en la dosis del 20% si se cambia a un usuario de insulina de un producto de insulina glargina una vez al día, 300 unidades / ml, a Basaglar® una vez al día para evitar la hipoglucemia, aunque todavía no está claro que esto sea necesario en la práctica. De manera similar, se recomienda una reducción en la dosis diaria total del 20 por ciento si se cambia a los pacientes de Protamina Neutra Hagedorn dos veces al día a Basaglar® una vez al día. Si se cambia de un régimen de tratamiento con una insulina de acción intermedia o prolongada (que no sea un producto de insulina glargina, 100 unidades / ml) a un régimen con Basaglar®, puede ser necesario un cambio en la dosis de insulina basal y ajustes en la cantidad y en el tiempo de las insulinas de acción más corta y las dosis de cualquier fármaco antidiabético (73).

Es razonable afirmar que cambiar entre insulinas biosimilares presenta riesgos muy diferentes que cambiar usuarios de insulina entre insulinas con diferentes perfiles de tiempo-acción, por ejemplo, la duración de la acción y el momento del máximo efecto. El juicio clínico y las experiencias pasadas, como los que cambiaron de insulina de Protamina Neutra Hagedorn a análogos de insulina de acción prolongada, insulina detemir a insulina glargina o insulina regular humana a análogos de insulina de acción rápida, demuestran que el cambio de usuarios de insulina de una insulina a otra puede estar seguro si el médico clínico conoce las diferencias en la acción de las insulinas y puede brindar una cuidadosa supervisión médica (70). Esto puede incluir instrucciones escritas sobre cómo autoajustarse dependiendo de los resultados de las pruebas de glucosa o contacto frecuente por un tiempo limitado hasta que se determine una dosis razonablemente segura y efectiva. Sin embargo, hasta que la comunidad mundial comprenda los riesgos reales (si los hay) de intercambiar insulinas biosimilares producidas por diferentes fabricantes, es imposible proporcionar una orientación sólida sobre la forma óptima de supervisar a los usuarios de insulina durante estos cambios. La educación integral de los usuarios de insulina con respecto al autocontrol de la glucosa, la dieta y los síntomas / tratamiento de la hipoglucemia es de importancia crítica en cualquier paciente que use insulina y siempre debe ser la base de su tratamiento médico (11).

5.5 Conclusiones

La disponibilidad y la asequibilidad son grandes barreras para el acceso a la insulina en todo el mundo. Poco a poco, nuevas insulinas biosimilares están emergiendo en el mercado global. La experiencia clínica con la insulina biosimilar recién está comenzando y el panorama regulatorio para las insulinas biosimilares está evolucionando. Dada la variación en el proceso de fabricación y la complejidad de la producción de insulina, las pautas actuales establecen que la biosimilitud e intercambiabilidad no son exactamente las mismas. Por lo tanto, se debe tener precaución al cambiar de una insulina a una diferente o insulina biosimilar. El monitoreo vigilante de la glucosa como disponible, el seguimiento y la educación integral del paciente con respecto al autocontrol de la glucosa, la dieta y la hipoglucemia siguen siendo los elementos claves para el manejo seguro y eficaz de los pacientes que requieren insulina. Cuando estos elementos claves están en su lugar y especialmente cuando existen grandes diferencias de asequibilidad, es razonable cambiar a un paciente de un producto de referencia a un biosimilar.

6. Referencias

1. Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes 7ma Edición: Federación Internacional de Diabetes; 2015.
2. ¡Actuemos ya! contra la Diabetes: Organización Mundial de la Salud y la Federación Internacional de Diabetes; 2004.
3. The Africa Diabetes Care Initiative 2010-2012 (Iniciativa de Cuidado de la Diabetes en Africa 2010-2012): Federación Internacional de Diabetes.
4. Beran D, Ewen M, Laing R. Constraints and challenges in access to insulin: a global perspective (Restricciones y retos en el acceso a la insulina: una perspectiva global). *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2016;4:275-85.
5. Beran D EM, Laing R. Access to insulin: Current Challenges and Constraints (Acceso a la insulina: desafíos y restricciones actuales). Amsterdam: Health Action International; 2015.
6. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus (El efecto del tratamiento intensivo de la diabetes sobre el desarrollo y la progresión de las complicaciones a largo plazo en la diabetes mellitus insulino dependiente). The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The New England Journal of Medicine* 1993;329:977-86.
7. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (Control intensivo de la glucemia con sulfonilureas o insulina en comparación con el tratamiento convencional y el riesgo de complicaciones en pacientes con diabetes tipo 2) (Estudio prospectivo de la diabetes en el Reino Unido 33 (UKPDS, por sus siglas en inglés)). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* (Londres, Inglaterra) 1998;352:837-53.
8. Wirtz V. Insulin Market Profile (Perfil en el mercado de insulina). Reporte: Health Action International; 2016.
9. The Selection and Use of Essential Medicines (La selección y el uso de medicamentos esenciales): Informe del WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2017; 2017).
10. WHO Model List of Essential Medicines (Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS). Organización Mundial de la Salud, 2017. En http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1.
11. Glycemic Targets (Objetivos glucémicos). *Diabetes Care* 2017.;40:S48-S56.
12. Minimizing Hypoglycaemia in Diabetes (Minimizando la hipoglucemia en la diabetes). *Diabetes Care* 2015.; 38:1583-91.
13. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis (Seguridad, eficacia y rentabilidad de la insulina de acción prolongada frente a la de acción intermedia para pacientes con diabetes tipo 1: revisión sistemática y metaanálisis en red). *BMJ* (Clinical research ed) 2014;349:g5459.
14. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus (Análogos de insulina de acción corta versus insulina humana regular para adultos con diabetes mellitus tipo 1). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016:Cd012161.
15. Riley RD, Higgins JPT, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses (Interpretación de metaanálisis de efectos aleatorios). *BMJ* (Clinical research ed) 2011;342.
16. Caires de Souza AL, de Assis Acurcio F, Guerra Junior AA, Rezende Macedo do Nascimento RC, Godman B, Diniz LM. Insulin glargine in a Brazilian state: should the government disinvest? An assessment based on a systematic review (Insulina glargina en un estado brasileño: ¿debería el

gobierno desinvertir? Una evaluación basada en una revisión sistemática). *Applied health economics and health policy* 2014;12:19-32.

17. Marra LP, Araujo VE, Silva TB, et al. Clinical Effectiveness and Safety of Analog Glargine in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis (Seguridad y eficacia clínica de la glargina análoga en la diabetes tipo 1: una revisión sistemática y metaanálisis). *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2016;7:241-58.

18. Wojciechowski P, Niemczyk-Szechowska P, Olewinska E, et al. Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis (Seguridad y eficacia clínica de la insulina aspart en comparación con la insulina humana regular en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2: una revisión sistemática y metaanálisis). *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej* 2015;125:141-51.

19. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial (Efecto de los análogos de insulina sobre el riesgo de hipoglucemia severa en pacientes con diabetes tipo 1 propensos a hipoglucemia severa recurrente (prueba HypoAna): una prueba prospectiva, aleatorizada, de estudio abierto y cruzada de criterio de valoración ciego). *The lancet Diabetes & endocrinology* 2014;2:553-61.

20. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. The potential for improvement of outcomes by personalized insulin treatment of type 1 diabetes as assessed by analysis of single-patient data from a randomized controlled cross-over insulin trial (El potencial para la mejora de los resultados mediante el tratamiento personalizado con insulina de la diabetes tipo 1 según lo evaluado mediante el análisis de datos de un único paciente de una prueba aleatoria controlada de insulina cruzada). *Diabetes research and clinical practice* 2016;123:143-8.

21. Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of insulin analogues on frequency of non-severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to severe hypoglycaemia: The HypoAna trial (Efecto de los análogos de insulina en la frecuencia de hipoglucemia no severa en pacientes con diabetes tipo 1 propensos a hipoglucemia severa: la prueba HypoAna). *Diabetes & metabolism* 2016;42:249-55.

22. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Norgaard K, et al. Short-term cost-effectiveness of insulin detemir and insulin aspart in people with type 1 diabetes who are prone to recurrent severe hypoglycaemia (Costo-efectividad a corto plazo de la insulina detemir e insulina aspart en personas con diabetes tipo 1 que son propensas a hipoglucemia severa recurrente). *Current medical research and opinion* 2016:1-7.

23. Petit-Bibal C, Rothenbuhler A, Lucchini P, et al. Decrease in clinical hypoglycaemia in young children with type 1 diabetes treated with free-mixed aspart and detemir insulin: an open labeled randomized trial (Disminución de la hipoglucemia clínica en niños pequeños con diabetes tipo 1 tratados con insulina aspart y detemir de libre mezcla: una prueba aleatorizada de estudio abierto). *Pediatric diabetes* 2015;16:345-53.

24. Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial (Análogos de insulina en niños con diabetes tipo 1: una prueba clínica aleatorizada de 52 semanas). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2013;30:216-25.

25. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus (Revisión sistemática y metaanálisis de pruebas clínicas aleatorizadas que comparan los resultados de eficacia y seguridad de la insulina glargina con insulina de Protamina Neutra Hagedorn, preparaciones de insulina premezcladas o con insulina detemir en la diabetes mellitus tipo 2). *Acta diabetologica* 2015;52:649-62.

26. von Bibra H, Siegmund T, Kingreen I, Riemer M, Schuster T, Schumm-Draeger PM. Effects of analogue insulin in multiple daily injection therapy of type 2 diabetes on postprandial glucose control and cardiac function compared to human insulin: a randomized controlled long-term study (Efectos de la insulina análoga en la terapia de inyección diaria múltiple de diabetes tipo 2 en el control de la glucosa posprandial y la función cardíaca en comparación con la insulina humana: un estudio aleatorizado controlado a largo plazo). *Cardiovascular Diabetology* 2016;15:7.
27. Sun Y, Shao L, Niu X, et al. Clinical effectiveness of Novolin(R) 30R versus Lantus(R) combined with Glucobay(R) treatment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus controlled by oral hypoglycaemic agents: A randomized study (Eficacia clínica de Novolin (R) 30R versus Lantus (R) combinado con el tratamiento con Glucobay (R) en pacientes ancianos con diabetes mellitus tipo 2 controlados por hipoglucemiantes orales: un estudio aleatorizado). *The Journal of International Medical Research* 2014;42:993-1001.
28. Hermanns N, Kulzer B, Kohlmann T, et al. Treatment satisfaction and quality-of-life between type 2 diabetes patients initiating long- vs. intermediate-acting basal insulin therapy in combination with oral hypoglycemic agents--a randomized, prospective, crossover, open clinical trial (Satisfacción con el tratamiento y calidad de vida entre pacientes con diabetes tipo 2 que inician terapia con insulina basal de acción prolongada versus intermedia en combinación con agentes hipoglucemiantes orales: una prueba clínica aleatorizada, prospectiva, cruzada y abierta). *Health and quality of life outcomes* 2015;13:77.
29. Herrmann BL, Kasser C, Keuthage W, Huptas M, Dette H, Klute A. Comparison of insulin aspart vs. regular human insulin with or without insulin detemir concerning adipozytokines and metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus (Comparación de insulina aspart versus insulina humana regular con o sin insulina detemir con respecto a adipozinoquinas y efectos metabólicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.). *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : diario oficial, German Society of Endocrinology [y] German Diabetes Association* 2013;121:210-3.
30. Ridderstrale M, Jensen MM, Gjesing RP, Niskanen L. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden (Costo-efectividad de la insulina detemir en comparación con la insulina Protamina Neutra Hagedorn en personas con diabetes tipo 2 en Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia). *Journal of Medical Economics* 2013;16:468-78.
31. Rosenstock J, Fonseca V, Schinzel S, Dain MP, Mullins P, Riddle M. Reduced risk of hypoglycaemia with once-daily glargine versus twice-daily NPH and number needed to harm with NPH to demonstrate the risk of one additional hypoglycemic event in type 2 diabetes: Evidence from a long-term controlled trial (Reducción del riesgo de hipoglucemia con glargina una vez al día versus Protamina Neutra Hagedorn dos veces al día y el número necesario para causar daño con Protamina Neutra Hagedorn con la finalidad de demostrar el riesgo de un episodio de hipoglucemia adicional en la diabetes tipo 2: evidencia de una prueba controlada a largo plazo). *Journal of Diabetes and its Complications* 2014;28:742-9.
32. Berard L, Cameron B, Woo V, Stewart J. Replacing Insulin Glargine with Neutral Protamine Hagedorn (NPH) Insulin in a Subpopulation of Study Subjects in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD): Effects on Blood Glucose Levels, Hypoglycaemia and Patient Satisfaction (Reemplazo de insulina glargina con insulina de Protamina Neutra Hagedorn en una subpoblación de sujetos de estudio en la Acción para Controlar el Riesgo Cardiovascular en la Diabetes (ACCORD, por sus siglas en inglés): efectos sobre los niveles de glucosa en sangre, la hipoglucemia y la satisfacción del paciente). *Canadian Journal of Diabetes* 2015;39:296-301.
33. Farshchi A, Aghili R, Oskuee M, et al. Biphasic insulin Aspart 30 vs. NPH plus regular human insulin in type 2 diabetes patients; a cost-effectiveness study (Insulina bifásica Aspart 30 vs. Protamina Neutra Hagedorn más insulina humana regular en pacientes con diabetes tipo 2; un estudio de costo-efectividad). *BMC endocrine disorders* 2016;16:35.
34. Home PD, Bolli GB, Mathieu C, et al. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in

insulin-naive people with type 2 diabetes (Modulación de la titulación de la dosis de insulina usando un algoritmo sensible a la hipoglucemia: insulina glargina versus insulina protamina neutra Hagedorn en personas sin tratamiento previo de insulina y diabetes tipo 2). *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:15-22.

35. Moodie P. More from PHARMAC on long-acting insulin analogues: insulin glargine now funded (Más de la Agencia de gestión farmacéutica sobre análogos de insulina de acción prolongada: insulina glargina ahora financiada). *The New Zealand Medical Journal* 2006;119:U2040.

36. Type 1 Diabetes in Adults: Diagnosis and Management (Diabetes tipo 1 en adultos: diagnóstico y tratamiento). UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015. En <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/chapter/1-Recommendations-insulin-therapy-2>.

37. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment (Enfoques farmacológicos para el tratamiento glucémico). *Diabetes Care* 2017;40:S64-S74.

38. Ogle GD, Kim H, Middlehurst AC, Silink M, Jenkins AJ. Financial costs for families of children with Type 1 diabetes in lower-income countries (Costos financieros para familias de niños con diabetes tipo 1 en países de bajos ingresos). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2016;33:820-6.

39. Lasalvia P, Barahona-Correa JE, Romero-Alvernia DM, et al. Pen Devices for Insulin Self-Administration Compared With Needle and Vial: Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis (Dispositivos tipo pluma para la autoadministración de insulina en comparación con la aguja y el vial: revisión sistemática de la bibliografía y metaanálisis). *Journal of Diabetes Science and Technology* 2016;10:959-66.

40. Moorman Spangler CM, Greck BD, Killian JH. Analysis of a Delivery Device Conversion for Insulin Aspart: Potential Clinical Impact in Veterans (Análisis de una conversión del dispositivo de administración para Insulina Aspart: impacto clínico potencial en veteranos). *Clinical diabetes : publicación del American Diabetes Association* 2016;34:92-6.

41. Ramadan WH, Khreis NA, Kabbara WK. Simplicity, safety, and acceptability of insulin pen use versus the conventional vial/syringe device in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Lebanon (Simplicidad, seguridad y aceptabilidad del uso del dispositivo tipo pluma de insulina versus el dispositivo vial / jeringa convencional en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 en el Líbano). *Patient preference and adherence* 2015;9:517-28.

42. Reynolds SL, Zhou S, Uribe C, Li Y. Impact of insulin delivery systems in elderly patients with type 2 diabetes (Impacto de los sistemas de administración de insulina en pacientes ancianos con diabetes tipo 2). *American Journal of Pharmacy Benefits* 2015;7:222-31.

43. Slabaugh SL, Bouchard JR, Li Y, Baltz JC, Meah YA, Moretz DC. Characteristics Relating to Adherence and Persistence to Basal Insulin Regimens Among Elderly Insulin-Naive Patients with Type 2 Diabetes: Pre-Filled Pens versus Vials/Syringes (Características relacionadas con la adherencia y la persistencia a los regímenes basales de insulina en pacientes mayores con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo de insulina: plumas precargadas versus viales / jeringas). *Advances in therapy* 2015;32:1206-21.

44. Smallwood C, Lamarche D, Chevrier A. Examining Factors That Impact Inpatient Management of Diabetes and the Role of Insulin Pen Devices (Examinando los factores que afectan el manejo hospitalario de la diabetes y el papel de los dispositivos de insulina tipo pluma). *Canadian Journal of Diabetes* 2017;41:102-7.

45. Ogle GD, Middlehurst AC, Silink M. The IDF Life for a Child Program Index of diabetes care for children and youth (El índice de vida del programa infantil de la Federación Internacional de Diabetes sobre cuidado de la diabetes para niños y jóvenes). *Pediatric diabetes* 2016;17:374-84.

46. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study (Asociación de la glucemia con complicaciones macrovasculares y microvasculares de la diabetes tipo

2 (Estudio prospectivo de la diabetes en el Reino Unido 35): estudio observacional prospectivo). *BMJ (Clinical research ed)* 2000;321:405-12.

47. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes (Seguimiento a 10 años del control intensivo de la glucosa en la diabetes tipo 2). *The New England journal of medicine* 2008;359:1577-89.

48. Gerstein H.C. MME, Byington R.P., Goff D.C. Jr., Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., Ismail-Beigi F., Grimm R.H. Jr., Probstfield J.L., Simons-Morton D.G., Friedewald W.T. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes (Efectos de la reducción intensiva de glucosa en la diabetes tipo 2). *New England Journal of Medicine* 2008;358:2545-59.

49. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) (Manejo de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: un enfoque centrado en el paciente: declaración de la posición de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD, por sus siglas en inglés)). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.

50. Stratton IM, Cull, C. A., Adler, A. I., Matthews, D. R., Neil, H. A. W., Holman, R. R. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75) (Efectos aditivos de la glucemia y la exposición a la presión arterial sobre el riesgo de complicaciones en la diabetes tipo 2: un estudio observacional prospectivo (Estudio prospectivo de la diabetes en el Reino Unido 75)). *Diabetologia* 2006;49:1761-9.

51. Just a spoonful of medicine helps the sugar go down: Improving the management of type 2 diabetes (Solo una cucharada de medicamento ayuda a reducir el azúcar: mejora el tratamiento de la diabetes tipo 2): Alosa Health; 2016.

52. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach (Manejo de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: un enfoque centrado en el paciente). Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2012;35:1364-79.

53. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2017 executive summary *Endocrine practice* (Declaración de consenso de la Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Estadounidense de Endocrinología sobre el algoritmo integral de gestión de la diabetes tipo 2 - Resumen ejecutivo 2017 *Práctica endocrina*): diario oficial del American College of Endocrinology y la American Association of Clinical Endocrinologists 2017;23:207-38.

54. Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies (Sulfonilureas y los riesgos de episodios cardiovasculares y muerte: un análisis de metarregulación metodológica de los estudios observacionales). *Diabetes Care* 2017;40:706-14.

55. Riddle MC. More reasons to say goodbye to glyburide (Más razones para despedirse de la gliburida). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010;95:4867-70.

56. Riddle MC. Modern Sulfonylureas: Dangerous or Wrongly Accused? (Sulfonilureas modernas: ¿acusados de forma peligrosa o errónea?) *Diabetes Care* 2017;40:629-31.

57. Heinemann L, Hompesch M. Biosimilar Insulins: Basic Considerations (Insulinas Biosimilares: Consideraciones Básicas). *Journal of Diabetes Science and Technology* 2014;8:6-13.

58. Information on Biosimilars (Información sobre biosimilares). U.S. Food and Drug Administration, 2017. (Accedido el 2 de mayo de 2017, 2017, en <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/>.)

59. Hakim A, Ross JS. Obstacles to the Adoption of Biosimilars for Chronic Diseases (Obstáculos a la adopción de biosimilares para enfermedades crónicas). *Jama* 2017.
60. FDA approves Basaglar, the first “follow-on” insulin glargine product to treat diabetes (La Administración de Alimentos y Medicamentos aprueba Basaglar, el primer producto de insulina glargina de “seguimiento” para tratar la diabetes). 2015. En <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm477734.htm>.)
61. Implementation of the “Deemed to be a License” Provision of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 Guidance for Industry (Implementación de la disposición “Considerado como una Licencia” de la Ley de competencia e innovación en los precios de los productos biológicos de la Orientación para la industria 2009). 2016. (Accedido el 12 de agosto de 2017, en <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM490264.pdf>.)
62. Llano A FM, McKay G. Biosimilar insulin: the current landscape (Insulina Biosimilar: el panorama actual). *Practical Diabetes* 2017;34:51-4.
63. Evidence Summary: Diabetes mellitus type 1 and type 2: insulin glargine biosimilar (Abasaglar) (Resumen de la evidencia: diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2: biosimilar de insulina glargina (Abasaglar)). National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015. En <https://www.nice.org.uk/guidance/esnm64/resources/diabetes-mellitus-type-1-and-type-2-insulin-glargine-biosimilar-abasaglar-1502681105222341>.)
64. GaBI Online. Insulin biosimilar meets primary endpoint in phase III studies (La insulina biosimilar se encuentra con los criterios de valoración primarios en los estudios de fase III). (Accedido el 5/8/2017, en <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Insulin-biosimilar-meets-primary-endpoint-in-phase-III-studies>.)
65. Clinical Trials.gov. Comparison of SAR342434 to Humalog as the rapid acting insulin in adult patients with type 1 diabetes mellitus also using insulin glargine (SORELLA 1) (Comparación de SAR342434 con Humalog como insulina de acción rápida en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 que también usan insulina glargina (SORELLA 1)). (Accedido el 5/8/2017, en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273180>.)
66. Biocon’s press release (Comunicado de prensa de Biocon). 2016. En http://www.biocon.com/biocon_press_releases_260416.asp.)
67. Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals (Biosimilares en la UE - Guía de información para profesionales de la salud). (Accedido el 12 de agosto de 2017, en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf.)
68. Giezen, T. Interchangeability of Biosimilars in the European Union (Intercambiabilidad de biosimilares en la Unión Europea). Health Action International, 2017
69. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry (Consideraciones para demostrar intercambiabilidad con una guía de producto de referencia para la industria). U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2017. En <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.)
70. Sarpatwari A, Avorn J, Kesselheim AS. Progress and Hurdles for Follow-on Biologics (Progreso y obstáculos para los productos biológicos de seguimiento). *The New England journal of medicine* 2015;372:2380-2.
71. Dowlat HA, Kuhlmann MK, Khatami H, Ampudia-Blasco FJ. Interchangeability among reference insulin analogues and their biosimilars: regulatory framework, study design and clinical implications (Intercambiabilidad entre los análogos de insulina de referencia y sus biosimilares: marco regulatorio, diseño del estudio e implicaciones clínicas). *Diabetes, obesity & metabolism* 2016;18:737-46.

72. Luo J, Kesselheim AS. Insulin patents and market exclusivities: unresolved issues – Authors' reply (Patentes de insulina y exclusividades del mercado: problemas no resueltos - Respuesta de los autores). *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2016;4:98-9.
73. Carter AW. FDA-approved biosimilar insulin: good enough for critical care, adulterated, or counterfeit? How can we tell? (Insulina biosimilar aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos: ¿es lo suficientemente buena para cuidados críticos, adulterada o falsificada? ¿Cómo podemos definirla?) *Journal of diabetes science and technology* 2014;8:1052-4.
74. Basaglar Prescribing Information (Información farmacológica de basaglar) U.S. Food and Drug Administration, 2015. En https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205692lbl.pdf.)