

INSULINA DETEMIR

Tofiño González I, de la Hija Díaz B.

Farmacéuticas de la Gerencia de Atención Primaria de Talavera de la Reina.

La insulina detemir (ID) es el segundo análogo de insulina humana obtenida por técnicas de ADN recombinante. En nuestro país también se encuentra comercializada la insulina glargina. Su estructura y características farmacocinéticas le permiten cubrir las necesidades insulínicas en un período de 24 horas. Como posibles ventajas frente a la insulina humana (NPH) se apuntan un menor riesgo de hipoglucemias nocturnas y menor ganancia de peso, si bien la experiencia clínica es aún muy escasa.

INDICACIONES

La ID está aprobada en el tratamiento de la diabetes mellitus (DM).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1, 2)

La dosis debe ajustarse individualmente, y la posología varía de una a dos veces al día, según las necesidades de cada paciente. Se utiliza como insulina basal, en combinación con insulina de acción rápida, administrada en relación a las comidas. Debe evitarse mezclar ambas insulinas.

El cambio de otras insulinas de acción intermedia o prolongada a ID puede requerir un ajuste de la dosis y hora de administración.

Durante el cambio y en las semanas siguientes se recomienda realizar un estricto control glucémico. Puede ser necesario un reajuste posológico del tratamiento concomitante con otros antidiabéticos.

La ID se administra **por vía subcutánea**, generalmente en un pliegue de la piel del abdomen, muslo o región deltoidea.

MECANISMO DE ACCIÓN (2, 3)

Se obtiene a partir de la estructura de la insulina humana mediante la unión de un ácido graso (ac. mirístico) con la lisina B29. Además, la ID carece de la treonina B30. El ácido graso le confiere una **afinidad tres o cuatro veces superior por la albúmina que la insulina humana** y, por lo tanto, una presencia más prolongada en plasma.

Ejerce el mismo efecto regulador del metabolismo glucémico que la insulina humana, reduciendo los niveles de glucemia al estimular la captación periférica de glucosa e inhibir la gluconeogénesis hepática. También posee un efecto inhibitorio de la lipólisis y proteólisis, con una actividad inductora de la síntesis proteica.

La ID presenta una menor actividad respecto a la humana, que se relaciona con la presencia del ácido mirístico, el cual interfiere en la unión al receptor insulínico.

FARMACOCINÉTICA (2, 3, 4, 5, 11)

La ID es soluble a pH fisiológico, por lo que permanece en solución tras su administración subcutánea. Este hecho se relaciona con una menor variabilidad en la absorción respecto a la insulina NPH o a la glargina, que necesitan resuspenderse antes de la administración (caso de la NPH) o redisolverse tras

ella (caso de la glargina). Posee una biodisponibilidad de alrededor del 60%, y su efecto hipoglucemiante máximo se produce a las 3-4 horas. La curva dosis-respuesta es poco pronunciada, indicando un perfil más estable que otras insulinas. Si se administra 2 veces al día, la estabilización de los niveles se produce tras 2-3 dosis. La duración de la ID se fundamenta en la formación de hexámeros, dímeros o pequeñas cadenas de ID, que se desagregan paulatinamente, así como en su elevada afinidad por la albúmina. Se une en un 98-99% a dicha proteína.

De forma comparativa, el inicio de acción de ID es similar al de la NPH y algo más rápido que la glargina, si bien la duración total es algo más corta que esta última.

En cualquier caso, pueden existir variaciones cinéticas significativas interindividuales.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia y seguridad clínicas de la ID han sido contrastadas en diversos ensayos clínicos en los que se compara frente a NPH, con un total de más de 3.500 pacientes. Sólo se ha identificado uno farmacodinámico, que no estaba diseñado para evaluar las diferencias en eficacia y seguridad, donde se comparaba con glargina (6).

La mayor parte de los estudios se realizaron en pacientes con **DM tipo 1**. En todos se utilizó como parámetro primario de eficacia las modificaciones en los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1C) y como parámetros secundarios la incidencia de hipoglucemias, los niveles de glucemia en ayunas y a lo largo del día, así como las modificaciones en el peso. **Todos los ensayos fueron abiertos**, ya que los dos tratamientos eran fácilmente distinguibles por tratarse de una suspensión turbia (NPH) y una solución transparente (ID).

Pacientes con DM tipo 1: la ID mostró ser al menos tan eficaz como la NPH. En la mayoría de los ensayos no se encontraron diferencias significativas entre los niveles de HbA1C (7, 8). En uno de ellos se observaron valores de HbA1C inferiores en el grupo de la ID (7,88% vs 8,11%, $9 < 0,001$) (9), mientras que en otro sólo se obtenían diferencias significativas cuando se combinaban dos de los grupos de tratamiento con ID y se comparaban con NPH [diferencia media -0,2 (-0,34 a -0,02) $p=0,027$] (10).

Pacientes con DM tipo 2: la eficacia de ID en el control glucémico de estos pacientes sólo se ha puesto de manifiesto cuando se utilizaba en un régimen combinado junto con una insulina rápida en relación a las comidas. Sin embargo, la administración de ID en monoterapia o en combinación con antidiabéticos orales no alcanzó los criterios de no inferioridad (11).

EFFECTOS ADVERSOS

En general, posee un perfil de seguridad comparable a NPH. **La hipoglucemia** es la reacción adversa más frecuente, apareciendo en un **10-25%** de los pacientes. No obstante, en todos los estudios se ha encontrado una menor incidencia de las mismas con respecto a otras insulinas, observándose diferencias significativas, principalmente, en los episodios nocturnos (6-10).

Los pacientes tratados con ID mantuvieron su peso, e incluso lo veían reducido levemente (0,3-0,9 kg) frente a los incrementos observados en los tratados con NPH (3, 6-10). La causa de estas diferencias se desconoce, incluso podría estar relacionada con una menor ingesta de alimentos (11).

Las reacciones en el punto de inyección son dos veces más frecuentes que con la insulina NPH.

No se han puesto de manifiesto diferencias significativas con respecto a la insulina NPH en la incidencia de lipodistrofia, en la progresión de la retinopatía ni en la formación de anticuerpos antiinsulina.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS

Son similares a las otras insulinas de acción prolongada. Además, la ID carece de experiencia clínica en menores de 6 años, embarazadas (categoría B), insuficiencia renal moderada o grave (CLCr < 60 ml/min), insuficiencia hepática moderada o grave. Los datos disponibles en pacientes con hipoalbuminuria son muy escasos, por lo que se recomienda monitorizar estrechamente al paciente. No se excreta en leche materna, aunque no existe experiencia clínica sobre su empleo durante la lactancia. La utilización de ID a dosis excesivas o inadecuadas podría inhibir la lactancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. BOT: Levemir® [en línea]. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2005. <http://www.portalfarma.com> [Consulta: 25/8/2005].
2. Product information: Levemir® European Medicines Evaluation Agency, 2005. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/levemir/levemir.htm> [Consulta 25/8/2005].
3. Anónimo. Insulina detemir. Panorama Actual Med., 2005; 29 (283): 393-399.
4. Aragón A, Oliván B, Manzano P y Morant T. Las nuevas insulinas: revisión. Inf Ter Sist Nac Salud, 2003; 28: 40/9.
5. Anónimo. Actualización en insulinas. Infac, 2005; 13 (3).
6. Heise T, Leszek N, Biilmann B, Endahl L et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type I diabetes. Diabetes, 2004; 53: 1614-20.

Principio activo	DDD	Coste /día (€)
Insulina detemir (pluma)	40 UI	2,11
Insulina glargina (vial o pluma)	40 UI	2,11
Insulina NPH (vial)	40 UI	0,63
Insulina NPH (plumas)	40 UI	1,06

Fuente: Nomenclator Digitalis julio 2005

CONCLUSIONES

1. El inicio de acción de ID es similar al de la insulina NPH humana, con un perfil más plano y una duración de efectos mayor. Respecto a glargina su inicio es más rápido, pero la duración un poco más corta.
2. La ID se ha mostrado igual de eficaz que la insulina NPH en pacientes con diabetes tipo 1, mientras que en pacientes tipo 2 sólo ha mostrado la misma eficacia cuando se utilizaban regímenes combinados con insulinas rápidas en relación a las comidas. Algunos pacientes experimentaron menos hipoglucemias nocturnas.
3. No se dispone de datos de eficacia clínica en embarazadas ni en niños menores de seis años.
4. El interés de ID radica en la ausencia de incrementos de peso no deseados relacionados con el tratamiento.
5. Por todo lo anterior, podría ser útil en casos no controlados adecuadamente con insulina NPH y que presentan problemas con el control del peso, si bien son necesarios estudios de eficacia y seguridad a largo plazo.

7. Vague P, Selam JL, Skeie S, et al. Insulin Detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycaemia than NPH insulin in patients with Type 1 diabetes on a basal bolus regimen with premeal insulin aspart. Diabetes Care, 2003; 26 (3): 590-96.
8. Anónimo. New Medicines Profile: insulin Detemir. UK Medicines Information, february 2005; n.º 05/03.
9. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus tradicional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in a basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes. Diabetología, 2004; 47: 622-629.
10. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-BROUTIN H et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with Type 1 diabetes. Diabetes Care, 2004; 27(5): 1081-87.
11. Anónimo. Scientific discusión: Levemir®. EMEA Agency, 2005. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/levemir/levemir.htm> [Consulta 25/8/2005].

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, González Alcázar A, Alejandro Lázaro G, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Atalagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: M-31461-2004

NIPO: 352-00-029-6