

INSULINA DETEMIR

Nº 3 / 2005

Análogo de insulina de acción prolongada que se utiliza como insulina basal en combinación con insulina de acción rápida.

MECANISMO DE ACCIÓN ⁽¹⁾

La insulina detemir es un análogo de insulina, soluble a pH neutro y de acción prolongada, que gracias a técnicas de recombinación genética y mediante el cambio en la secuencia de aminoácidos, se ralentiza su absorción y se prolonga su duración de acción.

INDICACIONES ⁽¹⁾

Tratamiento de la **diabetes mellitus**.



POSOLOGÍA ⁽¹⁾

La insulina detemir se administra por vía **subcutánea**, mediante inyección en el muslo, pared abdominal o región deltoidea.

La dosis debe **ajustarse individualmente**, una o dos veces al día de acuerdo con las necesidades del paciente.

El cambio desde otras insulinas de acción intermedia o prolongada puede requerir un ajuste de la dosis y hora de administración, recomendándose un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas. Puede ser necesario ajustar el tratamiento concomitante con otros antidiabéticos (otras insulinas o antidiabéticos orales). Tiene menor potencia hipoglucemiante que la insulina NPH, por lo que en humanos, la insulina detemir se debería administrar en una dosis mayor que la NPH para producir una potencia hipoglucemiante equivalente ⁽²⁾.

Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal, hepática, ancianos, si el paciente cambia su actividad física, su dieta habitual o durante una enfermedad concomitante.

No hay experiencia en niños menores de 6 años.

FARMACOCINÉTICA ⁽¹⁾

Su acción comienza entre 1-2 horas después de su administración, el tiempo medio para alcanzar la concentración máxima es de 7 horas y tiene una duración de acción de 10-18 horas. La variación intra-individual en la absorción parece menor con insulina detemir que con otros preparados de insulina basal. La eliminación de insulina detemir es similar a la de la insulina humana.

EFFECTOS SECUNDARIOS ⁽¹⁾

Las reacciones adversas observadas dependen principalmente de la dosis administrada y se deben al efecto farmacológico de la insulina. La **hipoglucemia** grave ocurre en aproximadamente un 6% de los pacientes tratados con insulina detemir.

Las reacciones en el lugar de inyección ocurren en un 2% de los pacientes, e incluyen enrojecimiento, hinchazón, y escozor. Son generalmente transitorias y normalmente desaparecen al continuar el tratamiento. Se puede producir

lipodistrofia (0,1%-1%) en la zona de inyección, como consecuencia de no rotar el punto de administración. También pueden producirse trastornos oculares (de refracción y retinopatía diabética), y raramente, se puede producir neuropatía periférica, siendo normalmente reversible.



CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES ⁽¹⁾

La insulina detemir está **contraindicada** en pacientes con hipersensibilidad a la molécula o a alguno de sus excipientes.

La dosificación inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabetes tipo I, puede ocasionar hiperglucemia y cetoacidosis diabética. La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

Insulina detemir no debe administrarse por vía intravenosa ya que puede causar hipoglucemia grave y debe evitarse la administración intramuscular. No se debe mezclar insulina detemir con otras insulinas.

Embarazo y lactancia: no hay experiencia clínica.

Capacidad para conducir y utilizar maquinaria: ambas actividades pueden verse afectadas por una hipoglucemia, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con reducida o nula capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o los que padecen hipoglucemias recurrentes.

INTERACCIONES ⁽¹⁾

Hay medicamentos que pueden aumentar o reducir los requerimientos de insulina:

- **Medicamentos que pueden reducir los requerimientos de insulina:** antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamino oxidasa, β -bloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, salicilatos y alcohol.
- **Medicamentos que pueden aumentar los requerimientos de insulina:** tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, β -simpático miméticos, hormona del crecimiento y danazol.

Los agentes β -bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación.

El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucemiante de la insulina.

EFICACIA

La eficacia clínica de insulina detemir (ID), en el control de la glucemia, se ha comparado con la de la insulina NPH en varios estudios, todos con más de 250 pacientes, aleatorizados, multicéntricos y de grupos paralelos. Por el contrario, solamente se ha realizado un estudio para comparar ID con el otro análogo de insulina prolongada, insulina glargina, pero el objetivo fue comparar perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos no su eficacia clínica.

□ Diabetes mellitus tipo 1 en adultos:

La eficacia clínica de ID se ha comparado con la de insulina NPH en **siete estudios clínicos** de los cuales dos de ellos son estudios de extensión. Los pacientes recibieron insulina

basal dos veces al día (3,4,5,6,7,8) excepto en un ensayo en el que se administró una vez al día (9).

Los bolos de insulina antes de las comidas se proporcionaron como insulina aspart de acción rápida o insulina regular humana (HSI).

El control de la glucemia se valoró generalmente por medio de la HbA_{1c}, la glucemia en ayunas y perfiles de glucemia de 8 a 10 puntos, siendo el primer criterio de valoración la variación de la concentración media de HbA_{1c}.

Al final del tratamiento, las concentraciones de HbA_{1c} en cinco de los estudios fueron similares en los pacientes con ID o NPH. (3,6,7,8,9). Sin embargo, en un estudio (5) la concentración media de HbA_{1c} fue menor al final del tratamiento en los pacientes tratados con ID que en los tratados con NPH (7,88% vs. 8,11%) y en el otro estudio(4), se observó diferencia en las concentraciones de HbA_{1c} a favor de los pacientes tratados con ID cada 12 horas o por la mañana y al acostarse en comparación con los tratados con insulina NPH por la mañana y al acostarse después de 16 semanas de tratamiento (-0,18%; p=0,027). ID redujo significativamente el riesgo de hipoglucemia nocturna en cinco de los estudios, a excepción de dos de ellos. (7,8)

Al finalizar los estudios, los pacientes tratados con ID tuvieron un peso medio más bajo (3,6,7,8,9) o un aumento menor ajustado respecto a la concentración de HbA_{1c}. (4,5)

□ **Diabetes mellitus tipo 1 en niños y adolescentes:**

Un ensayo multicéntrico, donde participaron 347 niños y adolescentes, con edades entre 6-17 años, se les administró ID o insulina NPH una o dos veces al día más insulina aspart como análogo rápido antes de las comidas. (10)

El estudio encontró una mejoría similar en la HbA_{1c} de los grupos, pero con una mejor glucemia basal en el grupo de ID (152mg/dl vs. 172mg/dl). La variabilidad de las glucemias basales entre los distintos sujetos fue menor en los pacientes con insulina detemir que en los pacientes con insulina NPH: 60 mg/dl vs. 77 mg/dl. El riesgo de hipoglucemias nocturnas fue un 36% menor en el grupo tratado con ID que en el grupo tratado con insulina NPH y hubo una ligera menor ganancia de peso en el grupo con ID que en el grupo con NPH.

□ **Diabetes mellitus tipo 2:**

Hay dos estudios, en uno de ellos ID una o dos veces al día, en combinación con insulina aspart a la hora de las comidas, se compara con insulina NPH más insulina aspart (11) la duración del estudio fue de 26 semanas. En el otro (12) se comparan ID en combinación con insulina aspart con insulina NPH más insulina regular humana (HSI) y una duración de 22 semanas.

En ambos estudios, la ID produjo un control de la glucemia similar al obtenido con insulina NPH. Las concentraciones de HbA_{1c} disminuyeron significativamente con respecto al período basal en el segundo estudio (12) (ID+insulina aspart: 7,46 % vs. NPH+HSI: 7,52 %) pero no así en el primero. La media de los valores de glucemia en ayunas y los perfiles de glucemia de ocho o nueve puntos medidos por el propio paciente, fueron semejantes en ambos grupos al final del tratamiento en los dos estudios. Asimismo, la variación intraindividual de los valores de glucosa en ayunas, fue menor en los pacientes tratados con ID que en los tratados con NPH. El riesgo de hipoglucemia nocturna fue similar en ambos estudios.

ID se asoció a un aumento de peso menor en comparación con insulina NPH en ambos estudios (variación media del

peso respecto del periodo basal 0,9 vs. 1,6 Kg (11) y 0,51 vs. 1,13 Kg (12))

CONCLUSIONES

1. La insulina detemir es un **nuevo análogo de insulina de acción prolongada** para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y tipo 2 en adultos y niños mayores de 6 años.
2. En los estudios realizados se ha **comparado con la insulina NPH**. En los pacientes con DM tipo 1 ha demostrado una eficacia similar en la disminución de la HbA_{1c}, pudiendo presentar ventajas en aquellos pacientes con hipoglucemias nocturnas y ganancia de peso con insulina NPH, en cambio, en la DM tipo 2 no presenta ventajas.
3. La **menor ganancia de peso** observada, tras la terapia intensiva con insulina detemir, respecto a insulina NPH, ha sido un **hallazgo casual** en los estudios realizados y debe establecerse con más exactitud en estudios concretos y a más largo plazo.
4. **No se han realizado estudios** para comparar su eficacia clínica frente al otro análogo de insulina de acción prolongada disponible (**insulina glargina**).
5. **Su seguridad y beneficio a largo plazo están aún sin establecer, así como su lugar en terapéutica.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Levemir®. Laboratorios Novo Nordisk. EMEA 2004.
2. Aragón A, Oliván B, Manzano P, Lucas T. Las nuevas insulinas: Revisión. Inf Ter del SNS 2004; 28 (2): 41-49.
3. Vague P, Selam JL, Skeie S, et al. Insulin Detemir is associated with more predictable glycaemic 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): 590-596.
4. Home P, Bartley P et al. Insulin Detemir offers improved glycaemic control compared with NPH insulin in people with Type 1 diabetes. Diabetes Care 2004; 27(5): 1081-1087.
5. Hermansehn K et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. Diabetologica 2004; 47: 622-9.
6. De Leeuw I, Vague P, Selam JL, et al. Lower risk of nocturnal hypoglycaemia and favourable weight development in type 1 diabetic subjects after 12 months treatment with insulin detemir vs. NPH insulin. Diabetes, obesity and metabolism 2005; 7:73-82.
7. Standl E et al. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2004 Oct; 6(5):596-600.
8. Pieber TR et al. Comparison of three multiple injection regimens for Type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. Diabet Med 2005 Jul; 22(7):850-7.
9. Russell-Jones et al. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine hadergon on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. Clinical Therapeutics 2004; 26: 724-36.
10. Robertson K, et al. Benefits of insulin detemir over NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes: lower and more predictable fasting plasma glucose and lower risk of nocturnal hypoglycemia. American Diabetes Association. Diabetes 2004; 53 Suppl.2: A 144.
11. Haak T et al. Lower within subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2005; 7:56-65.
12. Raslova K et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. Diabetes research and clinical practice 2004; 66: 193-201.

Principio activo	DDD	Coste/DDD (€)
Insulina detemir	40 UI	2,11
Insulina NPH	40 UI	0,73
Insulina glargina	40 UI	2,11

Fuente: Nomenclator Sifarcan Marzo 2005

POTENCIAL TERAPÉUTICO

INSUFICIENTE EXPERIENCIA CLÍNICA

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICE ANUAL:

Hoja Nº1: Nuevos Principios Activos 2004.

Hojas Extraordinarias: Pregabalina y Aripiprazol.

Hoja Nº2: Oxidodona .

Comité Editorial: **SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD**

ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000

<http://www.scsalud.es/publicaciones/>

Autores: Viejo Cordero T.* , Casado Casuso S.* , Sangrador Rasero A.* , Gutiérrez Pérez I.* , Gutiérrez Revilla J.I.* .

* Farmacéuticos de Atención Primaria.

Revisores: Pesquera González C.** y De la Pedraja Murgoitio R.*** .

Servicio Endocrinología **HUMV y ***Hospital Comarcal de Sierrallana.