

INSULINA GLARGINA

**Díez Martínez A. Farmacéutica Residente HG Albacete.
Lloret Callejo A, Tirado Peláez MJ, Simarro Córdoba ME. Farmacéuticas de la Gerencia de Atención Primaria de Albacete.**

La insulina glargina (ins-G) es el primer análogo de insulina humana comercializado en nuestro país obtenido por técnicas de ADN recombinante. Su acción es lenta y prolongada, siendo capaz de cubrir, con una administración única diaria, las necesidades insulínicas en un período de 24 horas, sin producir picos en las concentraciones plasmáticas. La ins-G es igual de eficaz que la insulina NPH y produce con menor frecuencia hipoglucemias nocturnas.

INDICACIONES (1)

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años, cuando se precise tratamiento de insulina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

La dosis debe ser determinada por el médico según los requerimientos del paciente, siendo posible la administración concomitante de antidiabéticos orales. Se suele administrar **en una única dosis a cualquier hora del día, pero siempre a la misma hora. En niños sólo se administrará por la tarde. No debe diluirse ni mezclarse con otras insulinas o diluyentes.**

Cambio de pauta de insulina NPH (1 vez al día) a ins-G: la dosis será la misma.

Cambio de pauta de insulina NPH (2 veces al día) a ins-G (1 vez al día): Reducir dosis diaria de insulina basal entre el **20-30%** durante las primeras semanas del tratamiento, con el objetivo de disminuir el riesgo de hipoglucemia nocturna y matutina.

Durante el cambio de insulina y en las semanas siguientes se recomienda establecer un estricto control metabólico. Puede ser necesario un reajuste posológico de la insulina y del tratamiento antidiabético oral.

La insulina glargina se administra **por vía subcutánea**, generalmente en un pliegue de la piel del abdomen, muslo, glúteo o parte superior del brazo.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

La insulina glargina se caracteriza por la sustitución del aminoácido asparragina por glicina en la cadena A, y la adición de dos argininas al extremo c-terminal de la cadena B. Esta modificación físico-química se ha realizado con la finalidad de modificar las características farmacocinéticas de la insulina humana: es soluble a pH ácido, pero precipita a pH fisiológico cuando se administra por vía subcutánea (pH neutro). Los microprecipitados formados liberan lenta y continuamente pequeñas cantidades de insulina a lo largo de 24-48 horas.

FARMACOCINÉTICA (1)

La absorción de la ins-G **es más lenta y mucho más prolongada** en comparación con la insulina NPH humana.

Se metaboliza parcialmente en el tejido subcutáneo dando lugar a dos metabolitos activos. El resto de la insulina se degrada en el hígado.

Una inyección de ins-G al día conduce a la obtención de niveles estacionarios tras 2 ó 4 días de tratamiento.

Comienzo y duración de acción de la insulina intermedia y lenta:

Insulina	Comienzo (horas)	Efecto máximo (horas)	Duración (horas)
Intermedia (NPH)	1-1,5	4-10	10-16
Lenta (glargina)	4-6	Sin pico pronunciado	18-24

EFICACIA CLÍNICA (2-7)

La eficacia y seguridad clínicas de la ins-G han sido contrastadas con otras insulinas de acción retardada, en especial con la insulina humana NPH. El principal parámetro primario de eficacia valorado en la mayor parte de estudios clínicos ha sido la modificación de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Como parámetros secundarios se han utilizado la glucemia en ayunas, postprandial, nocturna, la glucemia media a lo largo del día o los niveles sanguíneos en ayunas de insulina y péptido C. La incidencia de hipoglucemias es el principal efecto adverso valorado.

En los **pacientes con diabetes tipo 1** se ha demostrado que la ins-G es al menos tan eficaz como la insulina NPH en el mantenimiento del control glucémico, con episodios de hipoglucemias e hipoglucemias nocturnas similares, no encontrándose diferencias significativas. En dos estudios revisados la glucemia en ayunas fue significativamente menor en el grupo tratado con ins-G en comparación con el grupo de NPH (8 mmol/L vs 9,2 mmol/L p<0,0001) (2) y (9,2 mmol/L vs 11,3 mmol/L, p=0,0001) (3).

En los **pacientes con diabetes tipo 2 no controlados con antidiabéticos orales** todos los estudios revisados señalan que la ins-G es tan segura como la insulina NPH, ambas en tratamiento combinado con antidiabéticos orales. Sin embargo, con la ins-G se ha observado una menor incidencia de hipoglucemias nocturnas en comparación con la insulina NPH. En la tabla 1 se detallan los estudios revisados.

Tabla 1: Estudios con ins-G en DM tipo 2

Tipo de estudio	Pacientes/duración	HbA1c Ins-G vs NPH	Hipoglucemia Ins-G vs NPH
Multicéntrico, aleatorizado, abierto. Riddle et al (4). Adm. de insulinas por la noche	756/24 semanas	6,96% vs 6,97% p=NS	13,9% vs 17,7% p<0,02 hipoglucemia severa fue similar
Aleatorizado, abierto. Yki-Jarvinen et al (5). Adm. de insulinas por la noche	426/52 semanas	7,75 ± 0,14% vs 7,60 ± 0,12% p=NS	12,6% vs 28,8% p=0,011 (hipoglucemia nocturna)
Multicéntrico, aleatorizado abierto. Fritsche et al (6). Adm. de ins-G por la mañana y noche y NPH por la noche	695/28 semanas	HbA1c<7,5% ins-G m. (43,4%) ins-G n. (33,6%) NPH n. (32,5%) P=0,022	ins-G m. (17%) ins-G n. (23%) NPH n. (38%) (P<0,001) (hipoglucemia nocturna)

Adm.: administración m: mañana n: noche

SEGURIDAD (1)

Efectos adversos

La reacción adversa que aparece con mayor frecuencia es la **hipoglucemia (10-25%)**. Dado que la ins-G proporciona insulina basal de forma continuada, cuando se administra por la noche, la hipoglucemia la experimentan menor número de pacientes que si la administración es por la mañana o tarde.

El dolor en el punto de inyección es más frecuente (3-4%) que con la insulina NPH.

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

Precauciones

Similares a las otras insulinas de acción prolongada.

Específicas de la insulina glargina:

No hay experiencia clínica en:

- niños menores de 6 años,
- insuficiencia renal moderada o grave (CLCr < 60 ml/min.),
- insuficiencia hepática moderada o grave.

Embarazo: **categoría C.**

Lactancia: se desconoce si se excreta por la leche. La utilización de ins-G a dosis excesivas o inadecuadas podría inhibir la lactancia.

CONCLUSIONES

1. El inicio de acción de ins-G es algo más lento que el de la insulina NPH humana, con un perfil más plano y una duración de efectos mayor.
2. La insulina glargina es tan efectiva como la insulina NPH en pacientes con diabetes tipo 1 y 2. Se ha evidenciado una ligera mejora en el control glucémico a lo largo del día y especialmente a lo largo de la noche, en relación a la insulina NPH. Algunos pacientes experimentan menos hipoglucemias nocturnas.
3. No existen estudios a largo plazo que evalúen el efecto de la insulina glargina sobre las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes.
4. El interés de la ins-G radicaría en la posología más cómoda (una única administración diaria) y en la irrelevancia en el momento del día en que se administre la ins-G.

RELATIVA INNOVACIÓN: podría ser útil en aquellos pacientes no controlados adecuadamente mediante regimenes de insulina NPH.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Lantus®. Laboratorio Aventis Pharma. Febrero de 2005.
2. Murphy N., Keane S., Ken K., Ford-Adams M. Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescent with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. Diabetes care 2003; 26:799-804.
3. Rosenstock J., Park G. Basal insulin glargine versus NPH insulin in patient with type 1 diabetes on multiple daily insulins regimens. Diabetes care 2000; 23:1137-1142.
4. Matthew C., Rosentock J., Gerich J., The treat to target trial. Diabetes Care 2003; 26 (11):3080-86.
5. Yki-Jarvinen, Dressler A., Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compares with bedtime NPH insulin during insulin combination type 2 diabetes. Diabetes care 2003; 26: 1130-1136.
6. Fritsche A., Schewewitz M. Glimperiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral NPH insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. Ann Intern Med 2003; 138: 952-959.
7. Insulin glargine. Micromedex healthcare 2004.
8. Catálogo de especialidades farmacéuticas 2005.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández Corada A, Horta Hernández A, Macía Martínez MA, Martínez Cruz S, Montero Fernández Mº J, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, 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 Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional de Paraplégicos, 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.: GU-141-2000

NIPO: 352-00-0296