

PREGUNTA CLÍNICA Nº 9

¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ANÁLOGOS DE INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA Y LENTA EN COMPARACIÓN CON LA INSULINA HUMANA EN PACIENTES CON DM2?

Fecha de edición: Septiembre 2013

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Pacientes adultos con DM2 que requieren insulina.
Intervención	Análogos de acción rápida; Análogos de acción lenta.
Comparación	Insulina humana de acción rápida; insulina humana NPH (intermedia).
Resultados	HbA1c; hipoglucemia; peso.
Tipo de estudio	RS de ECA.

2. Introducción.

En la guía del Ministerio, se señala que no existen diferencias significativas en la HbA1c ni en la frecuencia de hipoglucemias entre los análogos de insulina de acción rápida y la insulina de acción rápida humana, por lo que se recomiendan las humanas, debido a su coste más bajo.

Respecto a los análogos de acción lenta vs insulina humana NPH, la guía del Ministerio señala que no existen diferencias significativas en la HbA1c, y que los análogos de insulina de acción lenta se asocian a menor riesgo de hipoglucemias a costa sobre todo de la reducción de las hipoglucemias nocturnas. En pacientes con DM 2 que precisan insulinización no se recomienda el uso generalizado de análogos de insulina. Se recomienda el uso de análogos de insulina de acción lenta en pacientes con riesgo aumentado de hipoglucemias nocturnas. En pacientes con DM 2 que precisan insulinización intensiva, los análogos de acción rápida no presentan ventajas.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN 2011	Inicio de insulina: NPH en dosis única nocturna tan eficaz como análogo de insulina, pero más hipoglucemias nocturna y hipoglucemia global, sin diferencias en hipoglucemia severa. NNH para hipoglucemia nocturna=8	Singh 2009 Monami 2008 Bazzano 2008	Coste por cuali £320.029 para glargina y 417.625 para determir

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 9.

	<p>Al comenzar con insulina, titular la dosis de insulina basal nocturna con la glicemia en ayunas. Si HbA1c no alcanza el objetivo, considerar añadir insulina prandial.</p> <p>Optimizar la dosis de insulina para alcanzar el nivel de glucemia con el mínimo riesgo de hipoglucemia.</p> <p>Insulina rápida (humana o análogo) para intensificar el régimen de insulina o mantener el control glucémico.</p>	<p>Horvath 2007 Waugh N</p>	
NICE 2009	<p>Empezar con NPH al acostarse o dos veces al día, según necesidad.</p> <p>Considerar un análogo de larga como alternativa si: necesita asistencia (cuidador, sistema sanitario) para pincharse y el análogo reduciría la frecuencia de dos a un pinchazo o si los estilos de vida se ven influenciados por las hipoglucemias o no puede usar los dispositivos de la NPH.</p> <p>Ofrecer insulina glargina si con NPH presenta hipoglucemias nocturnas.</p> <p>Considera insulina humana bifásica si HbA1c $\geq 9.0\%$.</p> <p>Considera insulina bifásica con análogos de acción corta en preferencia de insulina humana rápida si: quiere pincharse antes de las comidas, presenta problemas de hipoglucemia, presenta hiperglucemia postprandiales.</p> <p>En pacientes con insulina basal, monitorizar la necesidad de insulina rápida antes de las comidas. En pacientes con bifásica, monitorizar la necesidad de insulina rápida antes de las comidas o el cambio a insulina basal + insulina con la comida.</p>	<p>Horvath K, RS Cochrane, 2008</p> <p>Yokoyama 2006 (ECA no incluido en la RS)</p>	<p>En realidad la búsqueda es hasta 2004.</p> <p>Incluye análisis de coste efectividad.</p>

Resumen GPC Base: La pauta recomendada es iniciar insulina NPH y añadir insulina rápida preprandial si el control es malo. El NICE recomienda utilizar análogos de insulina cuando en presencia de hipoglucemia o cuando la insulina glargina en dosis única puede sustituir a dos dosis de NPH en pacientes que requieren ayuda para pincharse.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Crterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	X	

Conclusión: La pauta recomendada es iniciar insulina NPH y añadir insulina rápida preprandial si el control es malo. El NICE recomienda utilizar análogos de insulina cuando en presencia de hipoglucemia o cuando la insulina glargina en dosis única puede sustituir a dos dosis de NPH en pacientes que requieren ayuda para pincharse. Se buscan RS desde 2007 que comparen análogos de insulina vs insulina humana.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 9.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales.

Criterios selección estudios	RS de ECA; ECAs
Período de búsqueda	2007- Abril 2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

0.1. GRADE Evidence Profile.

Bibliografía: Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ. 2009;180(4):385-97. Insulina rápida. (1)

Comparación 1: Lispro vs. Insulina humana regular

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c												
11	ECA	Sí (-1)	No	No	No		3.093			-0,03 (-0,12 a 0,06)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace2: Hipoglucemia severa												
2	ECA	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)		1.672		0,43 (0,08-2,37)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace3: Hipoglucemia nocturna												
1	ECA	Sí (-1)	NA	No	Sí (-1)		178		1,63 (0,71-3,73)		⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de Singh.

Comparación 2: Aspart vs. Insulina humana regular

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c												
6	ECA	Sí (-1)	Sí (-1) I2=47,1	No	No		1.031			-0,09(-0,21 a 0,04)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace2: Hipoglucemia severa												
1	ECA	Sí (-1)	NA	No	Sí (-1)		121		0,39 (0,11-1,36)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace3: Hipoglucemia nocturna												
1	ECA	Sí (-1)	NA	No	Sí (-1)		93		0,65 (0,28-1,53)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de Singh.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 9.

Comparación 3: Aspart vs. Lispro

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c												
1	ECA	Sí (-1)	NA	No	No		582			0.10 (-0.06 a 0.26)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace2: Hipoglucemia nocturna												
1	ECA	Sí (-1)	NA	No	Sí		582		1,05		⊕⊕○○ BAJA	CRITICA

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de Singh.

Comparación 4: Glargina vs NPH (con ADOs)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c												
11	ECA	Sí (-1)	No	No	No		3.093			-0,03 (-0,12 a 0,06)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace2: Hipoglucemia severa												
7	ECA	Sí (-1)	Sí (I2=64,3%)	No	Sí (-1)		2.866		0,66(0,29-1,48)		⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
Desenlace3: Hipoglucemia nocturna												
7	ECA	Sí (-1)	No	No	No		2.532		0,56 (0,47-0,68)	NNH=8	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de Singh.

Comparación 5: Detemir vs NPH (con ADOs)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c												
3	ECA	Sí (-1)	No	No	No		1			0,13 (0,03-0,22)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace2: Hipoglucemia severa												

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 9.

2	ECA	Sí (-1)	Sí (I2=68,8%)	No	Sí (-1)		808	0,75(0,03-20,01)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace3: Hipoglucemia nocturna											
2	ECA	Sí (-1)	Sí (I2=51,6)	No	No		808	0,53 (0,31-0,91)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de Singh.

Bibliografía: Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011(7):CD006383. Glargina vs. Detemir. (2)

Comparación 6: Detemir vs Glargina

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c												
4	ECA	No	Sí	No	No		1.245	1.005		0,08(-0,1 a 0,27)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace2: % pacientes con al menos un episodio de hipoglucemia severa												
4	ECA	Sí	No	Sí	No		37/1.247 (3%)	33/1.005 (3.3%)	0.82 (0.51 to 1.32)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace3: % pacientes con al menos un episodio de hipoglucemia												
4	ECA	Sí	No	No	No		372/1.242 (30%)	253/1.000 (25.3%)	1.02 (0.9 to 1.16)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace4: Peso (Kg)												
4	ECA	No	No	No	No		1245	1.005		- 0.91(- 061 a - 1,21)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desenlace5: % pacientes con reacción local en el punto de inyección												
4	ECA	Sí	No	No	Sí		23/1.247 (1.8%)	4/1.005 (0.4%)	3.31 (1.13 to 9.73)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de Swinnen.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 9.

Bibliografía: Qayyum R, Greene L. AHRQ's comparative effectiveness research on premixed insulin analogues for adults with type 2 diabetes: understanding and applying the systematic review findings. Journal of Managed Care Pharmacy. 2011;17(3 Suppl):S3-19. Mezclas de insulina. (3)

Comparación 7: Mezcla de análoga vs mezcla humana

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c												
9	ECA						2.717			-0,05 (-0,15 a 0,04)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace2: Glucemia en ayunas (mg/dL)												
10	ECA						1.149			4,3 (-1,5 a 10,2)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace3: Glucemia postprandial (mg/dL)												
8	ECA						1.261			-19,2 (-25,9 a -12,5)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desenlace4: Hipoglucemia												
										Sin diferencias	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desenlace5: Peso												
										Sin diferencias	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de Qayyum.

Bibliografía: Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Petrizzo M, Improta MR, Giugliano D. Basal supplementation of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine and detemir for type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care. 2012;35(12):2698-705. Análogos basales entre si: Lispro protamina vs glargina o detemir y glargina vs detemir. (4)

Comparación 8: Análogo lispro-protamina vs análogo glargina o detemir

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c												
4	ECA	Sí (-1) (a)	Sí (-1) I ² =73,9	No	No		1.336			0 (-0,24 a 0,24)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Desenlace2: Hipoglucemias totales (nº eventos por paciente en 30 días)												
4	ECA	Sí (-1) (a)	No	No	No		1.336			0,10 (0,03 a 0,17)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

(a)Algunos de los ensayos con deficiencias metodológicas

0.2. Resumen de la evidencia.

Hemos encontrado varias RS que valoran la eficacia y seguridad de los análogos de insulina frente a las humanas e comparaciones entre análogos en pacientes con DM2 (1-6). Para las comparaciones de los análogos de acción corta frente a insulina humana de acción corta y entre análogos de acción larga (glargina y detemir) frente a la insulina humana NPH hemos utilizado la revisión del CMAJ (1). Puesto que no incluye la comparación entre insulina lispro protamina frente a glargina o detemir ni la de las mezclas de insulina, hemos utilizado la revisión de Esposito (4) para la primera comparación y la de la AHRQ (3) para la comparación entre los análogos de mezclas de insulina con mezclas de insulina humana. Finalmente para la comparación entre insulina glargina y detemir hemos utilizado la revisión Cochrane de 2012 (2). La revisión de Lau (6) compara distintas pautas de insulina y está actualizada, pero no incluye la comparación de análogos frente a humanas.

No hay diferencias apreciables entre los análogos de acción corta de insulina (aspart, lispro) y la insulina humana de acción corta en lo que se refiere a HbA1c, hipoglucemia nocturna e hipoglucemia severa; tampoco entre sí (aspart vs. lispro) (1).

Las insulina glargina y detemir tienen la misma eficacia que la insulina NPH, con el mismo riesgo de hipoglucemia severa pero un menor riesgo de hipoglucemias nocturnas (1). Su coste es aproximadamente el doble.

Detemir y glargina presentan una eficacia similar. Sin embargo, para alcanzar el mismo control glucémico detemir a menudo requiere dos pinchazos al día y un mayor dosis. Detemir parece producir un incremento de peso ligeramente menor que glargina pero presenta más problemas de reacción local (2).

El análogo de insulina bifásica de lispro-protamina presenta una eficacia similar a glargina o detemir en cuanto a control glucémico y un menor coste. El riesgo de episodios de hipoglucemia es ligeramente mayor (4), aunque la importancia clínica de esta diferencia es cuestionable.

En cuanto a las mezclas de insulina, los análogos presentan los mismos efectos en las variables de HbA1c, glucemia en ayunas, hipoglucemia y peso, si bien tienen mayor efecto en disminuir la glucemia postprandial. Su coste es superior a las humanas (3).

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 14: ¿Cual es el tratamiento inicial del paciente diabético tipo 2 que no alcanza criterios de control glucemico/glicada adecuado?

*Población: Pacientes con DM 2
Intervención: Análogos de insulina
Comparación: Insulina humana
Perspectiva: Sistema Sanitario*

- C1: Lispro vs humana
- C2: Aspart vs humana
- C3: Aspart vs lispro
- C4: Glargina vs NPH
- C5: Detemir vs NPH
- C6: Detemir vs Glargina
- C7: Mezcla de análogo vs mezcla humana
- C8: Lispro protamina vs glargina o detemir

Crterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional																																																																																																		
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	<table border="1"> <tr><td>C1</td><td>Moderada</td></tr> <tr><td>C2</td><td>Baja</td></tr> <tr><td>C3</td><td>Baja</td></tr> <tr><td>C4</td><td>Moderada</td></tr> <tr><td>C5</td><td>Moderada</td></tr> <tr><td>C6</td><td>Moderada</td></tr> <tr><td>C7</td><td>Moderada</td></tr> <tr><td>C8</td><td>Moderada</td></tr> </table> <p>A: Alta, Mo: Moderada, B: Baja, MB: Muy Baja</p>	C1	Moderada	C2	Baja	C3	Baja	C4	Moderada	C5	Moderada	C6	Moderada	C7	Moderada	C8	Moderada	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> <th>C4</th> <th>C5</th> <th>C6</th> <th>C7</th> <th>C8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. HbA1c</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> </tr> <tr> <td>2. Hipoglucemia severa</td> <td>B</td> <td>B</td> <td></td> <td>B</td> <td>B</td> <td>B</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3. Hipoglucemia nocturna</td> <td>Mo</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>Mo</td> <td>B</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4. Peso</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>A</td> <td>Mo</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5. Reacciones locales</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>B</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>6. Glucemia en ayunas</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Mo</td> <td></td> </tr> <tr> <td>7. Glucemia postprandial</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>A</td> <td></td> </tr> <tr> <td>8. Hipoglucemia totales</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>A</td> <td>Mo</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces:	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	1. HbA1c	Mo	2. Hipoglucemia severa	B	B		B	B	B			3. Hipoglucemia nocturna	Mo	B	B	Mo	B				4. Peso						A	Mo		5. Reacciones locales						B			6. Glucemia en ayunas							Mo		7. Glucemia postprandial							A		8. Hipoglucemia totales							A	Mo		No hay datos sobre variables importantes de morbilidad y mortalidad.							
	C1	Moderada																																																																																																				
C2	Baja																																																																																																					
C3	Baja																																																																																																					
C4	Moderada																																																																																																					
C5	Moderada																																																																																																					
C6	Moderada																																																																																																					
C7	Moderada																																																																																																					
C8	Moderada																																																																																																					
Desenlaces:	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8																																																																																														
1. HbA1c	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo																																																																																														
2. Hipoglucemia severa	B	B		B	B	B																																																																																																
3. Hipoglucemia nocturna	Mo	B	B	Mo	B																																																																																																	
4. Peso						A	Mo																																																																																															
5. Reacciones locales						B																																																																																																
6. Glucemia en ayunas							Mo																																																																																															
7. Glucemia postprandial							A																																																																																															
8. Hipoglucemia totales							A	Mo																																																																																														
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?	<table border="1"> <tr><td>C1</td><td>B=R</td></tr> <tr><td>C2</td><td>B=R</td></tr> <tr><td>C3</td><td>B=R</td></tr> <tr><td>C4</td><td>B>R</td></tr> <tr><td>C5</td><td>B>R</td></tr> <tr><td>C6</td><td>B=R</td></tr> <tr><td>C7</td><td>B=R</td></tr> <tr><td>C8</td><td>B=R</td></tr> </table> <p>B>R: Los beneficios superan</p>	C1	B=R	C2	B=R	C3	B=R	C4	B>R	C5	B>R	C6	B=R	C7	B=R	C8	B=R	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> <th>C4</th> <th>C5</th> <th>C6</th> <th>C7</th> <th>C8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. HbA1c</td> <td>SE</td> <td>SE</td> <td>SE</td> <td>SE</td> <td>SE</td> <td>SE</td> <td>SE</td> <td>SE</td> </tr> <tr> <td>2. Hipoglucemia severa</td> <td>SE</td> <td>SE</td> <td></td> <td>SE</td> <td>SE</td> <td>SE</td> <td></td> <td>P-R</td> </tr> <tr> <td>3. Hipoglucemia nocturna</td> <td>SE</td> <td>SE</td> <td>SE</td> <td>P-B</td> <td>P-B</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4. Peso</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>P-B</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces:	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	1. HbA1c	SE	2. Hipoglucemia severa	SE	SE		SE	SE	SE		P-R	3. Hipoglucemia nocturna	SE	SE	SE	P-B	P-B				4. Peso						P-B																																															
	C1	B=R																																																																																																				
C2	B=R																																																																																																					
C3	B=R																																																																																																					
C4	B>R																																																																																																					
C5	B>R																																																																																																					
C6	B=R																																																																																																					
C7	B=R																																																																																																					
C8	B=R																																																																																																					
Desenlaces:	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8																																																																																														
1. HbA1c	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE																																																																																														
2. Hipoglucemia severa	SE	SE		SE	SE	SE		P-R																																																																																														
3. Hipoglucemia nocturna	SE	SE	SE	P-B	P-B																																																																																																	
4. Peso						P-B																																																																																																

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 9.

	<p>ligeramente los riesgos/ inconvenientes</p> <p>B=R: Los beneficios y riesgos/ inconvenientes están equilibrados</p>	<table border="1"> <tr> <td>5. Reacciones locales</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>P-R</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>6. Glucemia en ayunas</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>SE</td> <td></td> </tr> <tr> <td>7. Glucemia postprandial</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>P-B</td> <td></td> </tr> <tr> <td>8. Hipoglucemia totales</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>SE</td> <td>SE</td> <td></td> </tr> </table> <p>P-B: Poco beneficio; SE: Sin efecto; P-R: Pocos riesgos/ inconv;</p>	5. Reacciones locales						P-R			6. Glucemia en ayunas							SE		7. Glucemia postprandial							P-B		8. Hipoglucemia totales						SE	SE			
5. Reacciones locales						P-R																																		
6. Glucemia en ayunas							SE																																	
7. Glucemia postprandial							P-B																																	
8. Hipoglucemia totales						SE	SE																																	
<p>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</p>	<p>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</p> <p>Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.</p>	<p>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</p> <p>Opiniones probablemente similares</p>	<p>Incierto</p> <p>Incierto</p>	<p>Es probable que EA como la hipoglucemia y el peso tengan significados diferentes para distintos pacientes.</p>																																				
<p>RECURSOS</p>	<p>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</p> <p>Los costes son muy altos en relación a los beneficios.</p>	<p>Los costes de la intervención son bajos</p> <p>Los beneficios son importantes</p>	<p>Desacuerdo</p> <p>Incierto</p>																																					

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta N° 9.

Balance de las consecuencias:	
C1: Lispro vs humana	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
C2: Aspart vs humana	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
C3: Aspart vs lispro	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C4: Glargina vs NPH	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C5: Detemir vs NPH	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C6: Detemir vs Glargina	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
C7: Mezcla de análogo vs mezcla humana	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C8: Lispro protamina vs glargina o detemir	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*

**En esta situación, se podría no realizar recomendaciones o se podría hacerlo en el contexto de investigación.*

Hay que sopesar la ligera ventaja que presentan los análogos de larga duración en las hipoglucemias nocturnas frente a su coste, aproximadamente el doble. Por ello se recomienda reservar su uso para los pacientes que pueden beneficiarse en mayor medida.

Recomendación:	
C1: Lispro vs humana	Se sugiere no considerar la opción
C2: Aspart vs humana	Se sugiere no considerar la opción
C3: Aspart vs lispro	No hay diferencias
C4: Glargina vs NPH	Se sugiere no considerar la opción
C5: Detemir vs NPH	Se sugiere no considerar la opción
C6: Detemir vs Glargina	Se sugiere no considerar la opción
C7: Mezcla de análogo vs mezcla humana	Se sugiere no considerar la opción

C8: Lispro protamina vs glargina o detemir

No hay diferencias

Redacción de la recomendación:

- En pacientes con DM 2 que precisan insulinización no se recomienda el uso generalizado de análogos de insulina basal (glargina y detemir).
- La insulina NPH en una única dosis nocturna o en dos dosis es la pauta de elección, debido a su menor coste.
- Se recomienda el uso de análogos de insulina de acción lenta en lugar de insulina NPH en pacientes con riesgo aumentado de hipoglucemias nocturnas.
- Se sugiere utilizar un análogo de acción larga en lugar de insulina NPH si el paciente presenta hipoglucemias nocturnas, necesita asistencia (cuidador, sistema sanitario) para pincharse y el análogo reduciría la frecuencia de dos a un pinchazo, o no puede usar los dispositivos de la NPH. Aunque detemir y glargina presentan una eficacia similar, glargina es preferible porque habitualmente se utiliza en una única dosis diaria.
- En pacientes con DM 2 que precisan insulinización intensiva, no se recomienda el uso de análogos de acción rápida, ya que no presentan ventajas y su coste es superior.
- En pacientes con DM 2 que precisan mezclas de insulina, se sugiere utilizar insulina humana.

Razonamiento/Justificación de la recomendación: Los análogos de insulina de acción lenta presentan una eficacia similar a la insulina NPH, con un menor riesgo de hipoglucemia nocturna y a un coste muy superior. En ocasiones pueden reducir el número de pinchazos.

Consideraciones para la implementación:

La utilización de análogos de insulina está muy extendida en nuestro medio.

En el mercado cada vez quedan menos presentaciones disponibles de insulinas humanas.

Factibilidad:

El uso de los análogos está muy extendido a pesar de las recomendaciones para evitar su uso generalizado. La presión de la industria farmacéutica es otra barrera.

Evaluación y prioridades de investigación:

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	1.diabetes*.mp. or exp Diabetes Mellitus, Type 2/ or exp Diabetes Mellitus/ 2.insulin.mp. or exp Insulin/ 3.(glargin* or lantus or detemir or lispro or lyspro or glulisin* or apidra).mp 4.analog* adj3 insulin).mp or (human*adj3 insulin*).mp 5.or/2-4 6.1 and 5 7.limit 6 to yr="2009 -Current" and to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)"	2009-2013
Embase (Ovid)	Idéntica.	
Cochrane (Willey)	Adaptada	

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Singh 2009	Si
Swinnen 2011	Si
Qayyum 2011	Si
Esposito 2012	No

Anexo III. Forest Plot.

No aplicable.

Anexo IV. Costes.

No aplicable.

Anexo V. Bibliografía.

1. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2009;180(4):385-97. PubMed PMID: 19221352.
2. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 (7):CD006383. PubMed PMID: 21735405.
3. Qayyum R, Greene L. AHRQ's comparative effectiveness research on premixed insulin analogues for adults with type 2 diabetes: understanding and applying the systematic review findings. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2011;17(3 Suppl):S3-19. PubMed PMID: 21476781.
4. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Petrizzo M, Improta MR, Giugliano D. Basal supplementation of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine and detemir for type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):2698-705. PubMed PMID: 23173139. Pubmed Central PMCID: 3507592. Epub 2012/11/23. eng.
5. Malaysian Health Technology Assessment Section (MaHTAS). Insulin analogues. Health Technology Assessment Report. 2012.
6. Lau ANC, Tang T, Halapy H, Thorpe K, Yu CHY. Initiating insulin in patients with type 2 diabetes. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2012;184(7):767-76. PubMed PMID: 22470171. Pubmed Central PMCID: PMC3328521 [Available on 04/17/13].