

El Comprimido

PROGRAMA
INFORMED

Depósito Legal PM-2460-2007

ISSN 1988-4184

IB-SALUT · Servei de Salut de les Illes Balears

ÍNDICE

EDITORIAL.....	1
RESISTENCIA A LA ASPIRINA: ¿Y AHORA QUÉ?.....	2
INSULINAS: ¿CUÁNDO HUMANAS, CUÁNDO ANÁLOGOS?.....	5
EVALUACIÓN DE TAMSULOSINA OCAS.....	11

COMITÉ EDITORIAL

Mª Victoria Álvarez	Gemma Melero
Fernando Becerril	Ana Padilla
Mª Lluç Bennisar	Carmen Pata
Ignacio Blasco	Margarita Prats
Beatriz Calderón	Francesc Puigventós
Cecilia Calvo	Marta Rovira
Txema Coll	Sixto Ruiz
Angels Lladó	Aina Soler
Victor Llodrà	Montserrat Vilanova

IMAGEN DEL MES



“...se hace camino al andar”

EDITORIAL

En el momento de la autorización de los nuevos medicamentos o de nuevas indicaciones clínicas, las Agencias Reguladoras establecen, como requisito para un dictamen positivo, el cumplimiento de determinados criterios de calidad, eficacia y seguridad. Pero en muchas ocasiones, no se exige que el medicamento presente un balance beneficio/riesgo superior a los ya disponibles para la misma indicación, si no que la evaluación se realiza como si existiese un vacío terapéutico.

En el caso de los medicamentos, el atributo de la “novedad” no se puede considerar siempre como un valor añadido, sino que debe implicar la adopción de ciertas precauciones en su utilización, debido, principalmente, a las incertidumbres en el perfil de seguridad, existentes en el momento de la comercialización. Por este motivo, es fundamental la evaluación comparada de las “novedades” frente al resto de las alternativas de tratamiento, con el fin de determinar su **utilidad terapéutica**.

Los “viejos” medicamentos también precisan de una reevaluación periódica, pues las nuevas evidencias que van surgiendo pueden modificar su lugar en la terapéutica.

Para que los profesionales sanitarios puedan hacer un uso adecuado de la farmacoterapia, es preciso disponer de evaluaciones objetivas e independientes de los medicamentos, de manera que estos sean calificados en función de su utilidad para la práctica clínica, mediante el análisis comparado de la eficacia y seguridad del medicamento, teniendo también presente el criterio de eficiencia.

La **Comisión de Evaluación de Medicamentos**, constituida por expertos del medicamento de nuestra comunidad autónoma, tiene como función el análisis crítico de la evidencia científica de los medicamentos, con el fin de posicionarlos en terapéutica.

Los dictámenes que elabore dicha comisión, estarán disponibles en la web elcomprimido.com, en forma de informes de evaluación, de extensión breve y lectura amigable, con el objetivo de ofrecer a los profesionales sanitarios de la CAIB una fuente de información de calidad, válida e independiente sobre medicamentos.

Comité Editorial

RESISTENCIA A LA ASPIRINA: ¿Y AHORA QUÉ?

El beneficio del AAS para prevenir la aparición de un nuevo acontecimiento cardiovascular en los pacientes que ya han presentado uno antes (prevención secundaria) y en pacientes con factores de riesgo pero sin enfermedad manifiesta, está bien establecido. **La terapia con aspirina es la piedra angular en la prevención de eventos aterotrombóticos** y ha demostrado una reducción de la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente vascular cerebral (AVC) no letal y mortalidad de origen cardiovascular¹. A pesar de esto, un grupo importante de pacientes podría tener una respuesta subóptima a este medicamento, quedando expuestos a un mayor riesgo aterotrombótico, aún recibéndola en las dosis indicadas, debido a lo que se conoce como “resistencia a la aspirina”.

Pero, ¿qué es la resistencia a la aspirina? La definición más extendida para explicar este fenómeno hace referencia a la incapacidad de las dosis terapéuticas de este medicamento de reducir la producción plaquetaria de tromboxano A₂ dependiente de la COX-1 y, en consecuencia, de evitar la activación y la agregación plaquetaria. A esta definición también se le ha dado un alcance clínico, ya que el fallo en la prevención de la recurrencia de eventos vasculares en pacientes que reciben tratamiento con aspirina a dosis terapéuticas también se considera resistencia a la aspirina. Esta “resistencia clínica” debería considerarse en realidad de un fracaso terapéutico, en el que estarían implicados muchos factores, al margen de que el paciente que presenta dicha recurrencia tenga o no “resistencia a la aspirina”, definida en términos de laboratorio.

¿CUÁNTOS PACIENTES Y CÓMO DIAGNOSTICARLOS?

La controversia creada en torno a este fenómeno suscita nuevas preguntas entre los clínicos. La primera de ellas es ¿cuál es la prevalencia real de la resistencia a la aspirina?

Llama la atención que, en los diferentes estudios publicados, se haya estimado que entre un 0.4 % y un 83.3% de los pacientes podrían tener cierto grado de resistencia a la aspirina². El principal problema para determinar la prevalencia real -lo que explicaría la variabilidad obtenida en los estudios- radica en la diversidad de pruebas empleadas para el diagnóstico de este fenómeno. En dos estudios realizados recientemente, comparando las diferentes pruebas de agregabilidad empleadas para el diagnóstico de “resistencia a la aspirina”, se observó que la **dosis de aspirina** y el **método diagnóstico** empleado influían en la estimación de la prevalencia, y además confirmaron una falta de correlación entre sus resultados y la capacidad para diagnosticar este fenómeno^{2,3}.

Así pues, **actualmente, no se ha establecido cuál es el método apropiado para determinar quién es y quién no es resistente al AAS**.

A pesar de esto, existe la percepción de que hasta un 40% de los pacientes podrían ser resistentes a la aspirina. Teniendo en cuenta que es un fármaco ampliamente utilizado para reducir el riesgo cardiovascular, nos lleva a plantearnos una segunda pregunta: ¿significa que, por culpa de la “resistencia a la aspirina”, un número elevado de nuestros pacientes no están “protegidos” frente a las complicaciones aterotrombóticas?

Recientemente, se ha publicado un metanálisis analizando la efectividad del tratamiento antiagregante en pacientes con resistencia a la aspirina. Este estudio evaluó el número de nuevos eventos cardiovasculares aparecidos en pacientes que recibían tratamiento con aspirina, considerando la presencia o no de cambios en las pruebas de agregabilidad plaquetaria⁴. De los 2.930 pacientes estudiados, 810 (el 28%) fueron considerados resistentes a la aspirina al no aparecer cambios en la agregabilidad. Estos pacientes presentaron **un 23% más de nuevos eventos cardiovasculares**, con un incremento de la odds ratio de 4,06 para el síndrome coronario agudo, de 4,35 para fallos de *by-pass*, de 3,78 para eventos cerebrovasculares y de hasta 6 veces para la mortalidad, en comparación con el grupo de pacientes en los que sí se constataron cambios en la agregabilidad plaquetaria.

Uno de los aspectos que se deberían tener en cuenta al “traducir” la resistencia a la aspirina desde el laboratorio a la clínica, son los otros efectos cardioprotectores del fármaco, independientes del efecto sobre el metabolismo del ácido araquidónico. Dichos efectos posiblemente estén relacionados con su acción antagonista de la vitamina K, disminución de la producción de plaquetas inducidas por trombina, aceleración de uno o más factores trombolíticos y bloqueo de la activación plaquetaria inducida por neutrófilos. Se ha sugerido que

podrían ser dosis-dependientes e incluso que su efecto antioxidante sobre el colesterol de baja densidad (LDL-C) podría afectar al desarrollo de la enfermedad aterosclerótica, al actuar como un protector de la función endotelial⁵.

La existencia de estos mecanismos de actuación alternativos de la aspirina impide que se pueda afirmar categóricamente que la respuesta clínica al medicamento se pueda predecir inequívocamente con una prueba de agregabilidad plaquetaria *in vitro*.

¿ES "RESISTENCIA A LA ASPIRINA" TODO LO QUE RELUCE?

Hay numerosos factores que podrían explicar por qué la aspirina no evita la recurrencia de los eventos aterotrombóticos:

La **falta de cumplimiento** del tratamiento con aspirina se ha estimado en un 60% de los pacientes con enfermedad cardiovascular⁶. En los estudios que han valorado de manera específica el papel del incumplimiento en el diagnóstico de resistencia a aspirina (mediante pruebas de agregabilidad plaquetaria), se ha puesto de manifiesto su relevancia^{7,8}. Así, en el estudio realizado por Schwartz et al., 17 de 190 pacientes evaluados (9%) fueron diagnosticados inicialmente como "resistentes a aspirina", pero tras la reevaluación, diez de ellos admitieron no ser cumplidores y tras una segunda reevaluación en la que se administró la aspirina de forma supervisada, ninguno de ellos mostró alteraciones en las pruebas de agregabilidad.

Otro de los factores a considerar serían las **comorbilidades**, ya que la hipercolesterolemia, la diabetes, el hábito tabáquico o el angor inestable son factores que pueden tener un efecto protrombótico, al activar la respuesta plaquetaria y por su efecto en la síntesis de TXA₂, independiente de la COX, además de constituir un factor de riesgo cardiovascular en sí mismos.

La no consideración de estos factores podría ser una de las limitaciones del metanálisis al que anteriormente hacíamos mención: ninguno de los ensayos incluidos aportaba información sobre la comorbilidad de los pacientes que presentaron recurrencia de un evento cardiovascular y además incluyó 3 ensayos (n=586, un 20% de los pacientes incluidos) en los que no se disponía de información sobre el cumplimiento terapéutico.

Teniendo en cuenta todos estos factores, no es sorprendente que la aspirina sea "sólo" capaz de prevenir un 25% de los eventos cardiovasculares¹. Estos datos no son más que un reflejo de la naturaleza multifactorial de los fenómenos aterotrombóticos. Evidentemente, en algunos pacientes -aunque no sabemos quiénes ni cuántos- la "resistencia a la aspirina" es un factor importante a tener en cuenta, pero no debemos olvidar que también es probable que el perfil del enfermo que presenta con mayor frecuencia una recurrencia de un evento cardiovascular, es el que "se resiste" también a seguir de forma adecuada la dieta, a dejar el tabaco y al cumplimiento terapéutico.

EL PACIENTE ES RESISTENTE A LA ASPIRINA: ¿Y AHORA QUÉ?

El hecho de disponer de información acerca de la deficiente agregación plaquetaria *in vitro* de los pacientes, hace que en el momento de instaurar un tratamiento antiagregante con aspirina se nos plantee la tercera pregunta de gran trascendencia clínica: ¿debemos o no cambiar el tratamiento antiagregante?

En la actualidad, no se dispone de un tratamiento específico para la resistencia a la aspirina. Las causas que impiden dar una respuesta práctica a esta cuestión radican en la dificultad de establecer un correcto diagnóstico y en la ausencia de ensayos clínicos que aborden este tema.

En líneas generales, diversos ensayos clínicos han señalado que un aumento en la dosis de aspirina no aporta beneficio clínico en la prevención del riesgo cardiovascular, pero sí puede conducir a un mayor número de complicaciones hemorrágicas¹. De manera análoga, en pacientes con enfermedad cardiovascular estable, el balance negativo de riesgo-beneficio que se observó en el estudio CHARISMA no apoya la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel en estos pacientes¹⁰.

A pesar de estos resultados, en algunos pacientes con "resistencia a aspirina", el aumento de dosis parece "mejorar" la sensibilidad a la misma³. También la doble antiagregación ha demostrado superioridad a aspirina en monoterapia en algunas indicaciones¹¹. Sin embargo, ninguna de estas dos opciones ha sido evaluada de manera específica en este subgrupo de pacientes.

Uno de los ensayos que tratará de investigar el abordaje terapéutico de pacientes con resistencia a la aspirina es el ensayo TREND-AR ("Tailoring Treatment With Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or

Resistance to Clopidogrel")¹². Este ensayo tiene previsto incluir pacientes que van a ser sometidos a intervención coronaria percutánea con resistencia a aspirina, en los que se comparará la combinación de clopidogrel, aspirina, heparina y tirofiban frente a clopidogrel, aspirina y heparina. Este ensayo, entre otros, pretende aclarar si la resistencia a la aspirina es un factor de riesgo no modificable, como el sexo o la edad, o si pautas de tratamiento más agresivas ofrecen un beneficio a este tipo de pacientes.

Ensayos clínicos como éste, probablemente ayuden a responder alguna de las preguntas que este asunto suscita en el clínico, aunque también podría existir algún otro interés detrás de la "resistencia a la aspirina", relacionado con el intento de "hacer un hueco" a los nuevos antiagregantes en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

MUCHAS PREGUNTAS Y POCAS RESPUESTAS

Hasta la fecha se han realizado estudios que concluyen que la supresión incompleta de la síntesis del tromboxano -resistencia a la aspirina- es un marcador potencial de riesgo cardiovascular². Sin embargo, a pesar de que empiezan a conocerse las implicaciones clínicas asociadas a este fenómeno, quedan aún importantes cuestiones por resolver, como determinar cuál es el método diagnóstico ideal para la identificación de los pacientes con "resistencia a la aspirina", establecer a qué pacientes y en qué momento debería realizarse una prueba de agregabilidad y, en especial, cómo tratar a estos pacientes, con el fin de disminuir el riesgo de recurrencia.

Pero en definitiva, lo que le interesa al clínico es saber cuántos de sus pacientes en tratamiento con aspirina a dosis óptimas -¡cumplidores!- sufren una recidiva por ser resistentes a aspirina y si existe algún tratamiento que le aporte beneficio ante esta circunstancia. Desgraciadamente, en la actualidad no podemos contestar a ninguna de estas preguntas. Necesitamos más estudios clínicos para descifrar mejor este dilema. Así pues, **la única recomendación que se puede dar por el momento, es que nuestros pacientes continúen utilizando su aspirina diaria, asegurar el cumplimiento e incidir en los factores de riesgo cardiovascular modificables.**

Aina Soler Mieras. Servei de Salut de les Illes Balears

BIBLIOGRAFÍA

1. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Palisais D et al. A comparison of six major platelet function test to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007;28:1702-1708.
3. Hovens M, Snoep J, Eikenboom J, van der Bom J, Mertens B et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: A systematic review. *Am Heart J* 2007;153:175-81.
4. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:195-198.
5. Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, et al. Plateletactive drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 119: 395-635.
6. Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, Rich MW, Skala JA et al. Adherence to prophylactic medication regimen in patients with symptomatic vs. asymptomatic ischemic heart disease. *Behav Med* 1998;24:35-9.
7. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, Reeves MJ, Barber K et al. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;95:973-75.
8. Cotter G, Shmeh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J* 2004; 147:293-300.
9. Aspirin resistance: what, why and when?. *Thrombosis Research* 2007;119:551-554.
10. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, et al. on behalf of the CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
11. Soler A. Calvo C. Tratamiento antiagregante en prevención secundaria ¿cuándo utilizar clopidogrel? Indicaciones y condiciones de uso. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/elcomprimido_n11_impreso.pdf
12. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00398463?term=TIROFIBAN&rank=4>. Accedido en Mayo 2008.

INSULINAS: ¿CUÁNDO HUMANAS, CUÁNDO ANÁLOGOS?

Las insulinas convencionales o "humanas" se han utilizado ampliamente en el tratamiento de la *Diabetes Mellitus* (DM). Existen varios tipos: de **acción rápida** (insulina regular), de **acción intermedia** (NPH o isofánica), de **acción prolongada** (obtenidas mediante la cristalización con protamina tipo NPL) y **bifásicas** (mezclas de insulina regular y NPH en diferentes concentraciones). Su objetivo es inducir un efecto metabólico similar al producido por la secreción de insulina endógena, que en condiciones normales, consiste en una secreción basal y en picos cortos de secreción durante las comidas. Sin embargo, estas insulinas "humanas" presentan ciertas limitaciones en algunos pacientes para mantener un control adecuado de las glucemias^{1,2,3}.

En los últimos años se han desarrollado los denominados análogos de la insulina, que son moléculas similares a la insulina humana, modificadas por bioingeniería genética en las que se ha cambiado la secuencia de aminoácidos. Estas insulinas presentan características farmacocinéticas que potencialmente permiten mejorar el perfil de utilización de las insulinas convencionales.

El objetivo de este artículo es revisar las características farmacocinéticas, así como las evidencias disponibles sobre eficacia y seguridad de los análogos de las insulinas con respecto a las insulinas convencionales en el tratamiento de pacientes diabéticos y así poder establecer su lugar en la terapéutica.

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES A NIVEL FARMACOCINÉTICO

Es importante conocer la farmacocinética de las diferentes insulinas ya que su utilización en la práctica clínica podrá variar en función de estas características. El perfil farmacocinético de las diversas insulinas se resume en la figura 1⁴ y los parámetros que definen su cinética aparecen en la tabla de presentaciones comerciales.

Insulinas y análogos de acción rápida

La insulina de acción rápida se utiliza para corregir la hiperglucemia postprandial¹. La insulina regular por vía subcutánea tiene un inicio de acción lento y la concentración máxima se alcanza 2-3 horas después de su administración; esto obliga a administrarla 30-45 minutos antes de las comidas, con el fin de que su nivel máximo coincida con el pico de glucemia postprandial. Además, se ha sugerido que su semivida de eliminación es demasiado larga y por este motivo aumentaría el riesgo de hipoglucemia interprandial³.

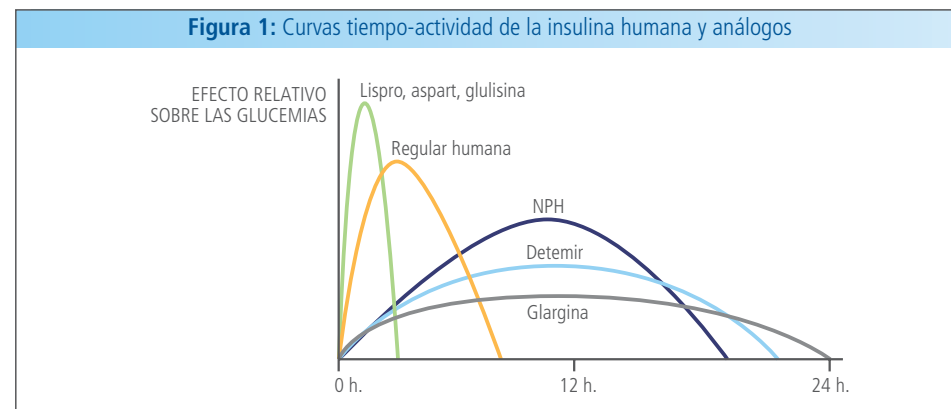
Actualmente, existen tres análogos de acción rápida comercializados (insulina lispro, aspart y glulisina). Estos tres análogos tienen un perfil farmacocinético semejante entre sí pero que difiere con el perfil de la insulina rápida humana. Tienen un inicio de acción más rápido y una menor duración de la acción, por lo que simulan mejor la respuesta endógena de la insulina prandial. Estas características facilitan que su administración se realice inmediatamente antes o incluso después de una ingesta, evitando así la espera obligada de 15-30 minutos que se recomienda tras la insulina regular^{1,5,6}.

Insulinas y análogos de acción prolongada o insulinas basales

Las insulinas de acción intermedia y prolongada se utilizan principalmente para proporcionar un suministro constante de cantidades pequeñas de insulina, independientemente de la ingesta de alimentos durante un período mayor de tiempo. La insulina NPH, actualmente la insulina basal más ampliamente utilizada, alcanza un punto máximo entre 4-12 horas con una duración de acción inferior a las 24 horas y picos séricos muy variables^{2,3,6}.

Actualmente existen dos análogos de acción prolongada disponibles: insulina glargina e insulina detemir. Estos análogos tienen una duración de acción más prolongada (20-30 horas para glargina y 20-22 horas para detemir) y no presentan picos de acción³, en comparación con la insulina NPH. Estas diferencias farmacocinéticas parecen traducirse en una mejora en la pauta de administración (cada 24 horas^{2,6} con glargina o 1-2 veces al día, dependiendo de las necesidades del paciente, con detemir⁶) y en la consecución

de unos niveles plasmáticos más homogéneos y disminución teórica del riesgo de hipoglucemia (sobre todo hipoglucemias nocturnas).



Adaptada de McMahon GT and Dluhy RG. Intention to Treat — Initiating Insulin and the 4-T Study. N Eng J Med 2007;357:1759-61.

Insulinas bifásicas (mezclas)

Las insulinas bifásicas son combinaciones de insulina de acción rápida con su correspondiente asociación protamínica de acción lenta, para intentar cubrir los requerimientos prandiales e interprandiales en los pacientes diabéticos. Existe una amplia experiencia con formulaciones premezcladas de insulina humana y la pauta más utilizada son dos dosis diarias. También se encuentran disponibles insulinas bifásicas que contienen análogos rápidos: aspart y lispro (tabla de presentaciones comerciales).

La principal ventaja de estas formulaciones es que se reduce el número de inyecciones diarias. Pero su administración, a veces, tiene el inconveniente de su limitada flexibilidad en la dosis que impide lograr un control adecuado de las glucemias.⁷

INTERCAMBIO ENTRE LAS DIFERENTES INSULINAS

Los análogos de insulina y las insulinas humanas no se consideran directamente intercambiables en la mayor parte de los pacientes, a pesar de que se pueden considerar terapéuticamente equivalentes, desde el punto de vista de su eficacia y seguridad. La dosis de los análogos no es equipotente con la dosis de insulina humana y la modificación del tipo (humana o análogos) o marca comercial, puede dar lugar a la necesidad de realizar un ajuste individualizado de la pauta posológica con un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas.⁶

La ficha técnica de la insulina glargina es la única que incluye un apartado que hace referencia al cambio con otras insulinas y textualmente dice: "los pacientes que van a modificar su pauta de insulina basal (NPH) dos veces al día a una única dosis diaria con glargina, deben reducir la dosis de insulina basal entre un 20 y un 30% durante las primeras semanas de tratamiento, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia nocturna y matutina. Puede ser necesario un ajuste de dosis de insulina regular o del tratamiento antidiabético oral concomitante".⁶

¿QUE APORTAN LOS NUEVOS ANÁLOGOS FRENTE A LA INSULINA CONVENCIONAL?

La principal limitación a la hora de valorar la eficacia de los análogos de insulina es la ausencia de estudios

a largo plazo que valoren la reducción de complicaciones en pacientes con DM. La mayoría de los estudios que se han realizado son a corto plazo y las variables que miden son intermedias: variación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c).

En cuanto a seguridad a largo plazo, tampoco existen estudios, siendo la incidencia de hipoglucemias el principal efecto adverso valorado, pero siempre con cautela en la interpretación de los resultados puesto que no existe homogeneidad en la definición del término.

La aparición de los análogos de insulina ha mejorado las características farmacocinéticas de la insulina convencional, consiguiendo un perfil de acción más parecido al de la insulina endógena. Si bien los análogos producen un control más estable de la glucemia, en muchos casos esto no se traduce en un resultado clínicamente relevante, como veremos a continuación.

a) Análogos de insulina de acción rápida versus insulina humana regular

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con DM tipo 1, en que se ha comparado insulina lispro e insulina aspart con insulina regular, los análogos de insulina de acción rápida, obtuvieron una reducción de los niveles de HbA1c que alcanzó la significación estadística, aunque de escasa relevancia clínica (reducción del 0,09 y 0,14 respectivamente en relación a la reducción de 1,0 de los niveles de HbA1c, considerado como el valor mínimo clínicamente relevante). Sin embargo, estas diferencias no se han observado en los estudios realizados en pacientes con DM tipo 2.⁸

En cuanto a la valoración del principal aspecto de seguridad de estos fármacos, en pacientes con DM tipo 1 la incidencia de hipoglucemias totales y severas fue similar con los análogos respecto a la humana. Si se valoran las hipoglucemias nocturnas, el tratamiento con insulina lispro podría evitar alrededor de un episodio por paciente cada dos meses (diferencia de medias ponderadas de episodios por paciente y mes = -0,55; IC95% -0,92 a -0,19). Sin embargo con insulina aspart e insulina glulisina no se encontraron diferencias en los ensayos realizados.^{1,8}

En DM tipo 2 no hay diferencias en ninguno de los tres tipos de hipoglucemia.^{1,8}

b) Análogos de insulina de acción prolongada versus insulina isofánica o NPH

En DM tipo 1 los análogos no han demostrado ventajas de significación clínica respecto a la NPH en la reducción de la HbA1c. Insulina glargina ha demostrado una disminución estadísticamente significativa pero sin relevancia clínica en 7 de 11 estudios, sin posibilidad de un análisis conjunto debido a su heterogeneidad. En el caso de insulina detemir no se ha alcanzado significación estadística ni clínica. En los pacientes con DM tipo 2 la reducción obtenida fue similar entre análogos y humana.⁹

En DM tipo 1 insulina glargina no presenta diferencias frente a NPH en la incidencia de hipoglucemia total ni nocturna. Únicamente se ha observado una reducción de las hipoglucemias severas cuando se analizan por separado los estudios en los que se utiliza como terapia combinada insulina rápida humana (RR=0,73; IC95% 0,55-0,95); no así cuando se analizan conjuntamente todos los estudios, ya sea humana o lispro la insulina rápida utilizada. Insulina detemir se ha asociado a una reducción del riesgo de hipoglucemia nocturna (RR=0,89; IC95% 0,82-0,97, así como de hipoglucemia severa (RR=0,75; IC95% 0,59-0,95). Sin embargo, los resultados obtenidos de un metanálisis de 8 estudios con una duración media de 35 semanas, apunta que sería necesario tratar a 50 pacientes para evitar un caso de hipoglucemia severa.⁹ Los resultados de un ensayo clínico de dos años de duración publicado recientemente en DM tipo 1 siguen la misma tendencia.¹⁰

En DM tipo 2, insulina glargina se ha asociado a una reducción del riesgo de hipoglucemias totales (RR=0,89; IC95% 0,83-0,96) y nocturnas (RR=0,57; IC95% 0,44-0,74), pero no las severas. Con detemir sólo se ha identificado un ensayo en el que no se observaron diferencias en el total de hipoglucemias, pero sí en las nocturnas (RR=0,66; IC95% 0,45-0,96).⁹

Otro aspecto a destacar es que en general los pacientes tratados con insulina detemir tienden a mantener o aumentar menos su peso que los tratados con insulina NPH.⁶

ANÁLOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA (LISPRO, ASPART Y GLULISINA) VS INSULINA REGULAR HUMANA		
VENTAJAS POTENCIALES	INCONVENIENTES	EVIDENCIAS DISPONIBLES
<ul style="list-style-type: none"> • Perfil de acción más similar al de la insulina endógena en relación a la ingesta. • Efecto hipoglucemiante más precoz (coincide con el mayor pico glucémico provocado por la ingesta). • Supuesta menor incidencia de hipoglucemias interprandiales. • Posible mejora de la calidad de vida (administración justo antes, durante o inmediatamente después de la ingesta). 	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia y seguridad a largo plazo sin establecer. • No existen suficientes datos acerca de su efecto en subgrupos especiales de pacientes. Lispro es la única con indicación en niños (> 2 años). 	<p>Eficacia: análogos vs convencionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Control de HbA1c: Las diferencias carecen de relevancia clínica. • Reducción de complicaciones de DM a largo plazo: No hay datos. <p>Seguridad: análogos vs convencionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemias: No hay diferencias o diferencias sin relevancia clínica.

ANÁLOGOS DE ACCIÓN LENTA VS INSULINA NPH		
VENTAJAS POTENCIALES	INCONVENIENTES	EVIDENCIAS DISPONIBLES
<ul style="list-style-type: none"> • Administración única diaria (no siempre en detemir). • Perfil farmacocinético más estable. • En algunos casos menor número de hipoglucemias nocturnas o severas en DM tipo 1 y tipo 2. • Menor aumento de peso (insulina detemir). 	<ul style="list-style-type: none"> • Seguridad y beneficio a largo plazo sin establecer. • No existen suficientes datos acerca de su efecto en subgrupos especiales de pacientes (ancianos, embarazo, lactancia y menores de 6 años). • No se pueden mezclar en la misma jeringa con otras insulinas. • Mayor coste. 	<p>Eficacia: análogos vs convencionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Control de HbA1c: No hay diferencias o diferencias sin relevancia clínica. • Reducción de complicaciones de DM a largo plazo: No hay datos. <p>Seguridad: análogos vs convencionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemias: Posible reducción en algunos estudios, en general de poca relevancia clínica.

Tabla 1: Ventajas e inconvenientes de los análogos de insulinas.

¿HAY DIFERENCIAS ENTRE LOS ANÁLOGOS?

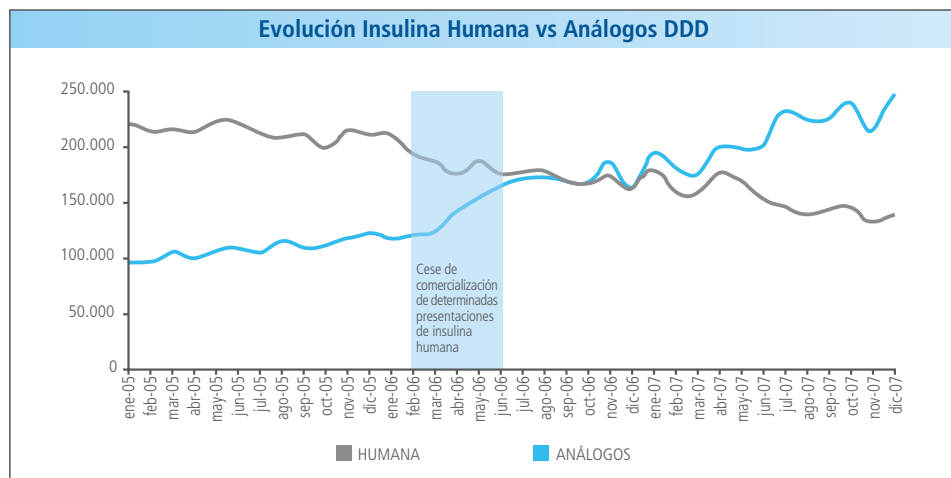
En un estudio de 52 semanas comparando insulina detemir y glargina, en 582 diabéticos tipo 2 sin tratamiento previo con insulina, la disminución de la HbA1c fue similar, así como el riesgo de hipoglucemia, mientras el incremento de peso fue inferior para detemir (3'0 kg vs 3'9 kg). La dosis media diaria de insulina glargina utilizada fue de 0'44 UI/kg, frente a una dosis media mucho mayor de detemir, 0'78 UI/kg. En el brazo de tratamiento con insulina detemir, se administraron dos dosis diarias en el 55% de los pacientes, mientras que en el de insulina glargina se utilizó siempre una sola dosis diaria.¹¹

En otro estudio reciente que incluyó 320 pacientes con DM tipo 1, se obtuvieron resultados similares, salvo que no se observaron diferencias significativas en el aumento de peso a las 26 semanas y que el porcentaje de pacientes que sufrieron al menos un episodio de hipoglucemia nocturna (48,7% vs 52,6%, p=0,046) o severa (1,9% vs 7,8%, p=0,047) fue inferior para insulina detemir, aunque no se encontraron diferencias en el riesgo de hipoglucemias totales ni en las confirmadas por laboratorio. Se utilizaron dos dosis diarias de detemir frente a una de glargina.¹²

Entre los análogos de insulina de acción corta no disponemos de estudios que demuestren diferencias significativas a nivel clínico entre ellos, ni en términos de eficacia ni de seguridad.^{13,14,15}

¿CÓMO HAN REPERCUTIDO ECONÓMICAMENTE LOS NUEVOS ANÁLOGOS?

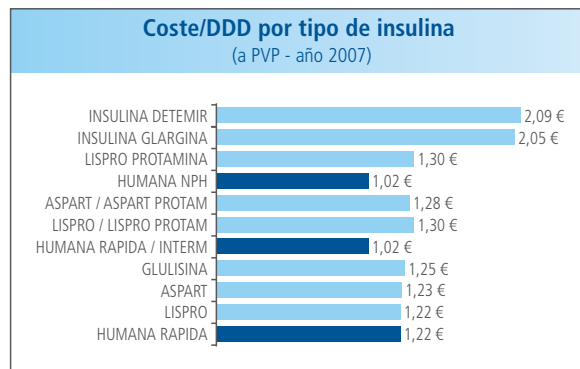
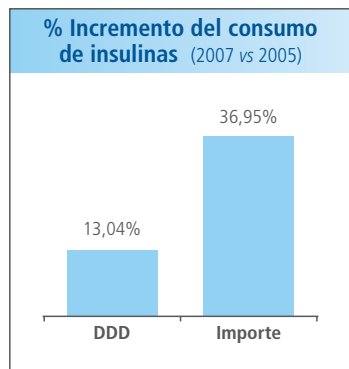
La tendencia hacia el intercambio de insulina humana por análogos es evidente. En diciembre de 2007 los análogos suponían ya el 64% del total de dosis diarias definidas (1 DDD = 40 UI) de insulinas consumidas mediante receta oficial del SNS en las Islas Baleares.



1 DDD = 40 UI
 Datos de GAIA (Gestor de la Prestación Farmacéutica del Ib-salut) – Junio 2008

La retirada de determinadas especialidades farmacéuticas de insulina humana entre febrero y junio de 2006 contribuyó a potenciar el intercambio por análogos, que lo son en casi todo menos en el precio, con ventajas sólo en grupos concretos de pacientes.¹⁶ Cabe preguntarse si el tratamiento que a día de hoy llevan nuestros pacientes se basa sólo en decisiones clínicas o viene influenciado en gran medida por decisiones comerciales.

La repercusión en la factura farmacéutica es también clara: mientras la cantidad de insulina consumida en los dos últimos años ha aumentado un 13%, su coste (a PVP) ha aumentado casi tres veces más, un 37%, lo que supone en Baleares 1.638.743,41 € más en 2007 que en 2005.



CONCLUSIONES Y LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

Los análogos de insulina han mostrado una eficacia similar a las insulinas humanas en el control de la glucemia. Sin embargo, a diferencia de éstas últimas, se desconoce su capacidad para reducir a largo plazo las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes, principal objetivo del tratamiento.

Presentan discretas ventajas en cuanto a su administración, ya que su mejor perfil farmacocinético permite una administración más cómoda, con análogos de acción rápida en relación con las comidas y la posibilidad de una administración única diaria en el caso de los de acción prolongada.

Por otro lado, la incidencia de hipoglucemias que producen los análogos parece menor, aunque en muchos estudios no se han presentado diferencias o estas son de escasa relevancia clínica, sobre todo cuando nos referimos a hipoglucemias severas, que son las de mayor relevancia clínica. Por tanto el número de pacientes que se beneficiaría de esta posible ventaja es limitado.

Todo lo anterior, unido a un mayor coste y al desconocimiento de su seguridad y efectividad a largo plazo, no aconsejaría un uso indiscriminado de análogos de insulina en lugar de la insulina humana. Por tanto, con los datos disponibles hasta el momento, los pacientes con un buen control de la glucemia deberían mantener el mismo tratamiento con insulina convencional y únicamente en aquellos en los que se observe un mal control, o bien presenten frecuentes o graves episodios de hipoglucemias, podría estar justificado el uso de los análogos.

Fernando Becerri. Servicio de Farmacia. Hospital Can Misses.
Margarita Prats. Servicio de Farmacia. Hospital de Formentera.
Carmen Pata. Servicio de Farmacia de AP. Área de Salud Ibiza-Formentera.
Rafael Torres. Servicio de Farmacia de AP. Área de Salud Ibiza-Formentera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD003287. Review Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 1.
2. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzler TW, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD005613. Review.
3. Oikiniene R, Bernbum M, Mooradian D. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. Drugs 2005;65:325-340.
4. McMahon GT, Dluhy RG. Intention to Treat — Initiating Insulin and the 4-T Study. N Eng J Med 2007;357:1759-61.
5. Simpson D, McCormack PL, Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Insulin Lispro - A Review of its Use in the Management of Diabetes Mellitus. Drugs 2007;67:407-434.
6. Fichas Técnicas de diversas especialidades: Actrapid®, Novorapid®, Humalog®, Apidra®, Lantus®, Levemir®, Insulatard®, Mixtard®, Novomix®. En: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> (consultado el 10/07/08).
7. Aragón A, Oliván B, Manzano P, Lucas T. Las nuevas insulinas: Revisión, Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2004;28:41-9.
8. Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness [Technology Report no 87]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2007. En: <http://cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search/publication/706> (consultado el 10/07/08).
9. Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, Campbell K. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness [Technology Report number 92]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. En: <http://cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search/publication/757> (consultado el 10/07/08).
10. Bartley PC, Bogojev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. Diabet Med 2008;25:442-9.
11. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia 2008;51:408-16.
12. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. Diabet Med 2007;24:635-42.
13. Weinzimer SA, Tarnaud C, Howard C, Chang CT, Becker DJ, et al. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 2008;31:210-5.
14. Plank J, Wutte A, Brunner G, Siebenhofer A, Semlitsch B, et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2002;25:2053-7.
15. Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. Diabetes Care 2002;25:439-44.
16. Cervera-Casino P, Royo-Garrido A. Análogos de insulina: un pequeño paso para el hombre, un gran "peso" para la sociedad. Aten Primaria 2006;37:363-4.

INFORME DE EVALUACIÓN: Tamsulosina de liberación prolongada (OCAS)

Omnice® OCAS, Urolosin® OCAS (0,4 mg, envase de 30 comprimidos de liberación prolongada)

Tamsulosina es un principio activo indicado para el **control de los síntomas de la hipertrofia prostática benigna**.

OCAS (oral controlled absorption system) es una **nueva formulación** con una matriz hidrófila que permite una liberación controlada del medicamento a lo largo del tracto digestivo. Dicha formulación del medicamento pretende: aumentar la eficacia gracias a un mejor control de los síntomas, reducir la incidencia de efectos adversos cardiovasculares y permitir la administración con independencia de la ingesta de alimentos, a diferencia de la formulación de liberación modificada existente en el mercado.

No existe ningún ensayo clínico comparativo entre ambas formulaciones a las dosis aprobadas para empleo en terapéutica (0,4mg c/24h) que confirmen las supuestas ventajas en cuanto a eficacia y seguridad de esta nueva presentación.

Calificación: no supone un avance terapéutico

Indicaciones aprobadas

Síntomas del tracto urinario inferior asociados a la Hiperplasia Prostática Benigna moderada (Baremo Internacional de Síntomas Prostáticos ≥ 8).

Mecanismo de acción

Tamsulosina bloquea de forma selectiva los receptores prostáticos alfa1a y alfa1d, con menor afinidad por los receptores vasculares que el resto de alfa-bloqueantes. Como consecuencia, produce una relajación de la musculatura lisa uretral y prostática, disminuye la resistencia uretral y mejora la micción y los síntomas irritativos, sin afectar al tamaño prostático.

Posología

Un comprimido de 0,4 mg diario, por vía oral. Puede administrarse con o sin alimentos. No se debe fraccionar ni masticar.

Farmacocinética

El sistema OCAS contiene un gel no-iónico de tipo matriz que favorece la hidratación del comprimido, permitiendo su liberación a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, con independencia de la presencia de agua y del pH intestinal.

No se han demostrado diferencias en la biodisponibilidad oral cuando se administra con dietas pobres en grasas o en ayunas, no habiéndose estudiado el efecto de la dieta normal en su absorción¹. Presenta un 99% de unión a proteínas plasmáticas, con un volumen de distribución de 0,2L/kg. Se elimina principalmente por metabolismo hepático.

EFICACIA CLÍNICA

Sólo se ha publicado un estudio con comparador activo, correspondiente a un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, en fase IIIa, en el que se incluyeron 2.152 pacientes aleatorizados para recibir: a) tamsulosina OCAS 0,4mg c/24h, b) tamsulosina OCAS 0,8mg c/24h (dosis no autorizada), c) tamsulosina de liberación modificada (MR) y d) placebo².

Los objetivos principales son detectar si: 1) Tamsulosina OCAS 0,8 mg es superior a tamsulosina MR 0,4 mg, y 2) Tamsulosina OCAS 0,4 mg y tamsulosina MR 0,4 mg son superiores a placebo.

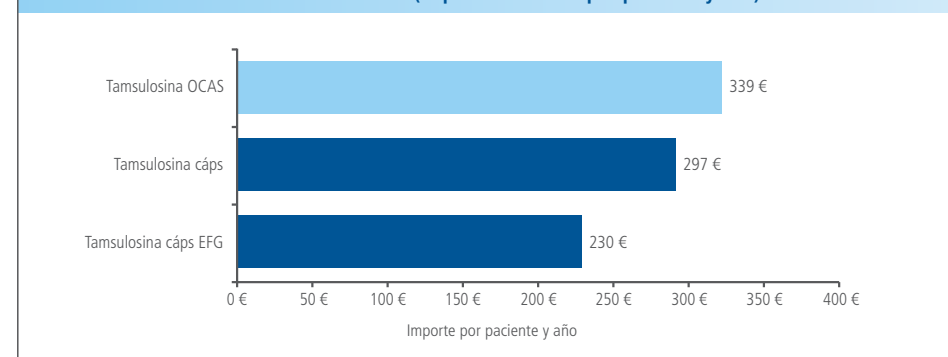
Para evaluar estas diferencias se midió el cambio medio de la puntuación total del I-PSS (Baremo Internacional de Síntomas Prostáticos) tras 12 semanas de tratamiento. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre tamsulosina OCAS 0,8mg (42,4%) y tamsulosina MR 0,4mg (43,2%, p=0,99). Las diferencias entre tamsulosina OCAS 0,4mg (41,7%) y tamsulosina MR 0,4mg (43,2%) frente placebo sí que alcanzaron la significación estadística (32,0%, p<0,0001, para ambas comparaciones).

SEGURIDAD (Interacciones, efectos adversos, contraindicaciones y precauciones)

En el ensayo clínico mencionado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de mareo entre ninguno de los grupos activos, ni entre los grupos activos y el grupo placebo. El porcentaje de pacientes que sufrieron trastornos de la eyaculación fue mayor en todos los grupos activos, alcanzando en los grupos de tamsulosina de liberación modificada 0,4 mg y tamsulosina OCAS 0,8 mg, diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo. No se observaron cambios de relevancia clínica en parámetros del ECG, análisis clínicos o exploración física en ninguno de los grupos de tratamiento².

Los efectos adversos más frecuentes son: mareos, cefalea, palpitaciones e hipotensión postural. Su empleo está contraindicado en hipersensibilidad a tamsulosina o a alguno de los excipientes, historia previa de hipotensión ortostática o insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o pacientes que van a someterse a cirugía de cataratas^{3,4}.

COSTE COMPRATIVO (Importe PVP+ IVA por paciente y año)



Fuente: GAIA-IB. Gestor de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut. Año 2008 (enero-febrero)

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los estudios disponibles no comparan las dosis empleadas habitualmente en terapéutica (0,4 mg /día), por lo que no hay evidencias de que la nueva presentación aporte ventajas sobre los comprimidos de liberación modificada en cuanto a eficacia y seguridad. Las dosis de tamsulosina OCAS 0,8 mg/día, superiores a las autorizadas en ficha técnica, no han demostrado ser superiores a tamsulosina de liberación modificada a dosis de 0,4 mg /día. No mejora la pauta de administración, manteniéndose en un comprimido/día, y la posible ventaja de administrar el tratamiento con independencia de las comidas sólo se ha confirmado con dietas pobres en grasas, no habiéndose estudiado el efecto de la dieta normal en su absorción. Además, presenta un mayor impacto económico (un 12% más que tamsulosina de liberación modificada y un 32% respecto a la EFG).

Con los estudios disponibles actualmente, en los que las dosis de 0,8 mg de tamsulosina OCAS no son superiores a las dosis de tamsulosina utilizadas en la práctica clínica habitual, podemos concluir que la tamsulosina OCAS **no supone ningún avance terapéutico**.

Autor: Ana Padilla López (FAP. Área sanitaria de Mallorca, sector Migjorn)

Revisores: Nora Izko Gartzia (FAP. Área sanitaria de Mallorca, sector Migjorn),
Francisco Fernández Cortés (Servicio de Farmacia. Hospital Comarcal d'Inca)

Comisión de Evaluación de Medicamentos

BIBLIOGRAFÍA

1. Michel M, Korstanje C, Krauwinkel W, Kuipers M. The pharmacokinetic profile of Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS). European Urology Supplements. 2005;4:15-24.
2. Chapple C, Al-Shukri S, Gattegno B, et al. Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study. European Urology Supplements. 2005;4:33-44.
3. Tamsulosina (Omnice OCAS). Ficha técnica Julio 2006.
4. Tamsulosina (Urolosin OCAS). Ficha técnica Julio 2006.

El Comprimido es una publicación dirigida a los profesionales sanitarios del ib-salut con la finalidad de ofrecer información objetiva sobre medicamentos y farmacoterapia.

Edita: Servei de Salut de les Illes Balears. c/ Reina Esclaramunda 9, 07003 Palma de Mallorca. Telf: 971 17 56 16.

Los diferentes números del boletín se pueden consultar en: <http://www.elcomprimido.com>