

**INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA**

<b>Proceso:</b>	Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

**I. DATOS DE LA SOLICITUD**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Insulina glulisina 100UI/mL inyectable x 10mL
<b>Institución que lo solicita</b>	Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña
<b>Indicación solicitada:</b>	Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2
<b>Número de casos anuales:</b>	145 casos
<b>Motivo de la solicitud</b>	<p><b><u>Criterios fundamentales</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a las alternativas del PNUME.</li> <li>· Igual eficacia y mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a las alternativas del Petitorio Nacional.</li> <li>· Especifica equipotencia similar a insulina humana regular.</li> </ul> <p><b><u>Criterios complementarios</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Mayor adherencia al tratamiento</li> <li>· Facilidad de uso</li> <li>· Disponible en el país</li> </ul>

<b>Medicamento solicitado:</b>	Insulina glulisina 100UI/mL inyectable x 3mL con lapicero descartable (cartucho)
<b>Institución que lo solicita</b>	Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña
<b>Indicación solicitada:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Diabetes mellitus tipo 1 en escolares y adolescentes</li> <li>· Diabetes mellitus tipo 2</li> </ul>
<b>Número de casos anuales:</b>	145 casos
<b>Motivo de la solicitud</b>	<p><b><u>Criterios fundamentales</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a las alternativas del PNUME</li> <li>· Igual eficacia y mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a las alternativas del Petitorio Nacional.</li> <li>· Especifica equipotencia similar a insulina humana regular.</li> </ul> <p><b><u>Criterios complementarios</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Mayor adherencia al tratamiento</li> <li>· Facilidad de uso</li> <li>· Disponible en el país</li> </ul>

<b>Medicamento solicitado:</b>	Insulina glargina 100UI/mL inyectable x 10mL
<b>Institución que lo solicita</b>	Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña
<b>Indicación solicitada:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Diabetes mellitus tipo 1 en niños a partir de 2 años</li> <li>· Diabetes mellitus tipo 2</li> </ul>
<b>Número de casos anuales:</b>	145 casos
<b>Motivo de la solicitud</b>	<p><b><u>Criterios fundamentales</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante.</li> </ul> <p><b><u>Criterios complementarios</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Mayor adherencia al tratamiento, disponible en el país</li> </ul>



<b>Medicamento solicitado:</b>	Insulina detemir 100UI/mL inyectable
<b>Institución que lo solicita</b>	Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña
<b>Indicación solicitada:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Diabetes mellitus tipo 1 (Anexo 1).</li> <li>· Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 (Anexo 2)</li> </ul>
<b>Número de casos anuales:</b>	145 casos
<b>Motivo de la solicitud</b>	<p><b><u>Crterios fundamentales</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a las alternativas del PNUME.</li> <li>· Específica: mayor eficacia y seguridad que la insulina NPH en lactantes y pre-escolares.</li> </ul> <p><b><u>Crterios complementarios</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Facilidad de uso</li> <li>· Disponible en el país</li> </ul>

<b>Medicamento solicitado:</b>	Insulina degludec 100UI/mL inyectable
<b>Institución que lo solicita</b>	Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña
<b>Indicación solicitada:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Diabetes mellitus tipo 1 en niños a partir de un año</li> <li>· Diabetes mellitus tipo 2</li> </ul>
<b>Número de casos anuales:</b>	145 casos
<b>Motivo de la solicitud</b>	<p><b><u>Crterios fundamentales</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante.</li> </ul> <p><b><u>Crterios complementarios</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Mayor adherencia al tratamiento.</li> <li>· Disponible en el país.</li> </ul>

## II. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Insulina glulisina
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Insulina glulisina 100UI/mL inyectable x 10mL Insulina glulisina 100UI/mL inyectable x 3mL (tipo lapicero)
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	Insulina glulisina 100UI/mL inyectable x 10mL: 01 Registro Sanitario vigente Insulina glulisina 100UI/mL inyectable x 3mL (tipo lapicero): 01 Registro Sanitario vigente
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Insulina humana (ADN recombinante) 100UI/mL inyectable x 10mL

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso enero 2018.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso enero 2018.



<b>Denominación Común Internacional:</b>	Insulina glargina
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Insulina glargina 100UI/mL inyectable x 10mL
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>3</sup>:</b>	01 Registro Sanitario vigente
<b>Alternativas en el PNUME<sup>4</sup>:</b>	Insulina isofana humana (NPH) (ADN recombinante) 100UI/mL inyectable x 10mL

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Insulina detemir
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Insulina detemir 100UI/mL inyectable x 3mL contenido en un dispositivo prellenado (tipo lapicero)
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>5</sup>:</b>	01 Registro Sanitario vigente
<b>Alternativas en el PNUME<sup>6</sup>:</b>	Insulina isofana humana (NPH) (ADN recombinante) 100UI/mL inyectable x 10mL

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Insulina degludec
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Insulina degludec 100UI/mL inyectable x 3mL contenido en un dispositivo prellenado (tipo lapicero)
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>7</sup>:</b>	01 Registro Sanitario vigente
<b>Alternativas en el PNUME<sup>8</sup>:</b>	Insulina isofana humana (NPH) (ADN recombinante) 100UI/mL inyectable x 10mL

### III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

#### a. PREGUNTA CLÍNICA

¿La insulina de acción rápida (insulina glulisina) es más efectiva y segura en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 en comparación con la insulina humana regular en el mantenimiento (o la mejora) del control glucémico y en la menor frecuencia de episodios de hipoglucemia?

<sup>3</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso enero 2018.

<sup>4</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso enero 2018.

<sup>5</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso enero 2018.

<sup>6</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso enero 2018.

<sup>7</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso enero 2018.

<sup>8</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso enero 2018.



<b>P</b>	Niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 y 2
<b>I</b>	Insulina glulisina
<b>C</b>	Insulina humana regular
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Complicaciones macrovasculares y microvasculares</li> <li>• Episodios hipoglicémicos graves</li> <li>• Control glicémico (hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c))</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Calidad de vida relacionada con la salud</li> <li>• Costos</li> </ul>

¿Los análogos de insulina de acción prolongada (insulina glargina, detemir o degludec) son más efectivos y seguros en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 en comparación con la insulina isofana humana NPH en el mantenimiento (o la mejora) del control glucémico y en la menor frecuencia de episodios de hipoglucemia?

<b>P</b>	Niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 y 2
<b>I</b>	Análogos de insulina de acción prolongada (insulina glargina, detemir o degludec)
<b>C</b>	Insulina isofana humana (NPH)
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Complicaciones macrovasculares y microvasculares</li> <li>• Episodios hipoglicémicos graves</li> <li>• Control glicémico (hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c))</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Calidad de vida relacionada con la salud</li> <li>• Costos</li> </ul>

## b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

### Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>9</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA).
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos).

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

### Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas).

<sup>9</sup> Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing pre appraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5.



- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

**Fecha de búsqueda:** La búsqueda sistemática fue realizada hasta enero 2018

**Términos de Búsqueda:**

Se construyeron las siguientes estrategias de búsqueda para responder a las preguntas clínicas:

¿La insulina de acción rápida (insulina glulisina) es más efectiva y segura en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 en comparación con la insulina humana regular en el mantenimiento (o la mejora) del control glucémico y en la menor frecuencia de episodios de hipoglucemia?

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
CADTH	<p>"Short acting insulin analogues" AND "Diabetes Mellitus"</p> <p>Filters: Product Line: Health Technology Assessment ; Disease and conditions: Diabetes</p> <p>Resultados: 04</p>	Evaluación de Tecnologías Sanitarias: 01
Medline/Pubmed	<p>(((((("insulin glulisine" [Supplementary Concept] OR "glulisine insulin" OR "insulin glulisine" OR "insulin, lysyl(B3)-glutamyl(B29)" OR "B3-lysyl-B29-glutamylinsulin" OR "insulin, Lys(B3)-Glu(B29)" OR "Apidra")))) AND (((("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type I" OR "Type 1 Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent" OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Juvenile Onset" OR "Juvenile Onset Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis Prone" OR "Ketosis-Prone Diabetes Mellitus" OR "Diabetes, Juvenile-Onset" OR "Juvenile Onset Diabetes" OR "Diabetes Mellitus, Sudden Onset" OR "Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1" OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1" OR "Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1" OR "Type 1 Diabetes" OR "Diabetes, Type 1" OR "IDDM" OR "Diabetes, Autoimmune" OR "Autoimmune Diabetes"))))) OR (((("insulin glulisine" [Supplementary Concept] OR "glulisine insulin" OR "insulin glulisine" OR "insulin, lysyl(B3)-glutamyl(B29)" OR "B3-lysyl-B29-glutamylinsulin" OR "insulin, Lys(B3)-Glu(B29)" OR "Apidra")))) AND (((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent" OR "Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant" OR "Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent" OR "Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Stable" OR "Stable Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Type II" OR "NIDDM" OR "Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Maturity Onset" OR "Diabetes Mellitus, Slow Onset" OR "Type 2 Diabetes Mellitus" OR "Type 2 Diabetes" OR "Diabetes, Type 2" OR "Diabetes Mellitus, Adult Onset")))))</p> <p><b>Resultados:</b> 151 artículos</p> <p>Filters activated: Child: birth-18 years: 23 artículos</p>	Trial: 01



<b>Cochrane Library</b>	<p>ID Search Hits</p> <p>#1 : insulin glulisine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#2 : MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees</p> <p>#3 : "diabetes mellitus type 1":ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#4 : MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees</p> <p>#5 : "type 2 diabetes mellitus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#6 : #2 or #3</p> <p>#7 : #4 or #5</p> <p>#8 : MeSH descriptor: [Child] explode all trees</p> <p>#9 : child:ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#10 : MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees</p> <p>#11 : adolescents:ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#12 : MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees</p> <p>#13 : "preschooler":ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#14 : #8 or #9</p> <p>#15 : #10 or #11</p> <p>#16 : #12 or #13</p> <p>#17 : #14 or #15 or #16</p> <p>#18 : #1 and #6 and #17</p> <p>#19 : #1 and #7 and #17</p> <p>#20 : #18 or #19</p> <p><b>Resultados:</b> 14 artículos</p>	<p>Cochrane Reviews: 01</p> <p>Trials : 12</p> <p>Techology Assessments: 01</p>
-------------------------	--	---

¿Los análogos de insulina de acción prolongada (insulina glargina, detemir o degludec) son más efectivos y seguros en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 en comparación con la insulina isofana humana NPH en el mantenimiento (o la mejora) del control glucémico y en la menor frecuencia de episodios de hipoglucemia?

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
<b>CADTH</b>	<p>"Long acting insulin analogues"</p> <p>Se encontraron 2 revisiones sistemáticas (RS), se consideró a la más actual del 2008</p>	<p>01 revisión sistemática</p>
<b>Cochrane Library</b>	<p>ID Search</p> <p>#1 "insulin detemir":ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Insulin Detemir] explode all trees</p> <p>#3 "glargine":ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Insulin Glargine] explode all trees</p> <p>#5 insulin degludec:ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#6 "long acting insulin":ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Insulin, Long-Acting] explode all trees</p> <p>#8 "diabetes mellitus type 1":ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees</p> <p>#10 "type 2 diabetes mellitus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#11 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees</p> <p>#12: #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7</p> <p>#13: #8 or #9 or #10 or #11</p> <p>#14: #12 and #13 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) 6</p>	<p>Cochrane Reviews: 01</p>



<p><b>Medline/Pubmed</b></p>	<p>Search ((((((“insulin detemir”[MeSH Terms] OR (“insulin”[All Fields] AND “detemir”[All Fields]) OR “insulin detemir”[All Fields] OR “levemir”))) OR (“insulin glargine”[MeSH Terms] OR (“insulin”[All Fields] AND “glargine”[All Fields]) OR “insulin glargine”[All Fields] OR “lantus” OR “basaglar” OR “HOE901”))) OR (“insulin degludec”[Supplementary Concept] OR “insulin degludec”[All Fields]))) AND ((((((“Diabetes Mellitus, Type 1”[Mesh] OR “Diabetes Mellitus, Type I” OR “Type 1 Diabetes Mellitus” OR “Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent” OR “Insulin-Dependent Diabetes Mellitus” OR “Diabetes Mellitus, Juvenile Onset” OR “Juvenile Onset Diabetes Mellitus” OR “Diabetes Mellitus, Ketosis Prone” OR “Ketosis-Prone Diabetes Mellitus” OR “Diabetes, Juvenile-Onset” OR “Juvenile Onset Diabetes” OR “Diabetes Mellitus, Sudden Onset” OR “Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1” OR “Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1” OR “Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1” OR “Type 1 Diabetes” OR “Diabetes, Type 1” OR “IDDM” OR “Diabetes, Autoimmune” OR “Autoimmune Diabetes”)))) OR (((“Diabetes Mellitus, Type 2”[Mesh] OR “Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent” OR “Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus” OR “Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant” OR “Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant” OR “Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus” OR “Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent” OR “Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent” OR “Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus” OR “Diabetes Mellitus, Stable” OR “Stable Diabetes Mellitus” OR “Diabetes Mellitus, Type II” OR “NIDDM” OR “Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent” OR “Diabetes Mellitus, Maturity Onset” OR “Diabetes Mellitus, Slow Onset” OR “Type 2 Diabetes Mellitus” OR “Type 2 Diabetes” OR “Diabetes, Type 2” OR “Diabetes Mellitus, Adult Onset”))))))</p> <p><b>Resultados:</b> 2439 artículos <b>Filters activated:</b> Systematic Reviews, Meta-Analysis, Child: birth-18 years, Adolescent: 13-18 years, Preschool Child: 2-5 years : 05</p>	<p>Revisiones sistemáticas: 02</p>
------------------------------	--	--

#### IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

##### Diabetes Mellitus tipo 1<sup>10</sup>

La diabetes mellitus tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más comunes en la infancia, es causado por la deficiencia de insulina que resulta de la destrucción de las células beta pancreáticas productoras de insulina. Representa aproximadamente dos tercios de todos los casos en pacientes menores de 19 años.

##### Diabetes mellitus tipo 2<sup>11</sup>

La diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2) es una enfermedad progresiva que se caracteriza por hiperglucemia y resistencia a la insulina, pero también un deterioro relativo en la secreción de insulina. La presencia de resistencia a la insulina explica la fuerte asociación clínica de la DM2 con la obesidad y otros estados resistentes a la insulina.

<sup>10</sup> Levitsky LL, MD; Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. UpToDate®. [Literature review current through: Ene 2018]. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

<sup>11</sup> Laffel L, MD; Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. UpToDate®. [Literature review current through: Ene 2018]. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>



## Epidemiología

La Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés – *International Diabetes Federation*<sup>12</sup> refiere que la incidencia de la diabetes tipo 1 entre niños y adolescentes está aumentando en muchos países, especialmente en niños y adolescentes menores de 15 años, y se estima que el aumento anual global es de alrededor del 3% con fuertes indicaciones de diferencias geográficas.

Table 3.12 Global estimates for type 1 diabetes in children and adolescents (<20 years) for 2017

IDF region	
Population (<15 years)	1.94 billion
Population (<20 years)	2.54 billion
Type 1 diabetes in children and adolescents (<15 years)	
Number of children and adolescents with type 1 diabetes	586,000
Number of new cases of type 1 diabetes per year	96,100
Type 1 diabetes in children and adolescents (<20 years)	
Number of children and adolescents with type 1 diabetes	1,106,200
Number of new cases of type 1 diabetes per year	132,600

Más de 96,000 niños y adolescentes menores de 15 años son diagnosticados con diabetes tipo 1 anualmente y se estima que la cantidad es más de 132,600 cuando el rango de edad se extiende a 20 años. En total, se estima que 1,106,200 de los niños y adolescentes menores de 20 años tienen diabetes tipo 1 en todo el mundo, lo que es más del doble en comparación con la edición anterior debido a la expansión del rango de edad de 0-15 hasta 20 años. Sin embargo, en países donde hay un acceso limitado a la insulina y una prestación de servicios de salud inadecuada, niños y adolescentes sufren terribles complicaciones y mortalidad temprana.

Existen grandes diferencias regionales y nacionales en el número de niños y adolescentes con diabetes tipo 1. Las regiones de Europa, América del Norte y el Caribe tienen el mayor número de niños y adolescentes con diabetes tipo 1 menores de 20 años. Más de una cuarta parte (28.4%) de los niños y adolescentes con diabetes tipo 1 viven en Europa, y más de una quinta parte (21.5%) vive en América del Norte y el Caribe. Los Estados Unidos, India y Brasil tienen la mayor incidencia y prevalencia de niños con diabetes tipo 1 en ambos grupos de edad menores de 15 y 20 años.

Table 3.13 Top ten countries/territories for number of new cases of type 1 diabetes (children and adolescents <20 years), per year

Rank	Countries	New cases
1	United States	17,100
2	India	16,800
3	Brazil	9,600
4	China	6,000
5	Nigeria	5,400
6	United Kingdom	4,000
7	Saudi Arabia	3,900
8	Algeria	3,800
9	Russian Federation	3,600
10	Morocco*	3,200

\* The data for Morocco is extrapolated from Algeria

Table 3.14 Top ten countries/territories for number of new cases of type 1 diabetes (children and adolescents <15 years), per year

Rank	Countries	New cases
1	United States	14,700
2	India	11,300
3	Brazil	7,600
4	China	4,100
5	United Kingdom	3,300
6	Russia Federation	3,100
7	Algeria	2,900
8	Saudi Arabia	2,800
9	Nigeria	2,400
10	Germany	2,400

<sup>12</sup> International Diabetes Federation, Eighth edition 2017. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)



Existe evidencia que la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes está aumentando en algunos países, sin embargo, los datos confiables son escasos. Al igual que con la diabetes tipo 1, muchos niños y adolescentes con diabetes tipo 2 corren el riesgo de desarrollar complicaciones en la adultez temprana, lo que representaría una carga significativa para la familia y la sociedad. Con los niveles crecientes de obesidad e inactividad física entre niños y adolescentes en muchos países, la diabetes tipo 2 en la niñez tiene el potencial de convertirse en un problema de salud pública global que conduce a resultados de salud serios. Se necesita más información sobre este aspecto urgentemente<sup>13</sup>.

En el Perú, se realizó un estudio clínico retrospectivo en el servicio de endocrinología y metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño del 2001 al 2011. De los 187 pacientes diagnosticados con diabetes mellitus, se identificó 17 (9.2%) pacientes portadores de DM2, el resto fueron portadores de DM1. La mayor parte de los niños (80%) con DM2 estudiados presentó antecedentes familiares de diabetes tipo 2, 75% de ellos con signos y síntomas clásicos de esta patología, acompañados de presencia de sobrepeso u obesidad y dislipidemia.<sup>14</sup>

### **Factores de riesgo:**

Los factores genéticos y ambientales contribuyen al riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1. El riesgo de DM1 aumenta moderadamente en los niños con un pariente cercano afectado, que muy probablemente se deba a polimorfismos genéticos en el complejo principal de histocompatibilidad y otras áreas de susceptibilidad genética. Aunque la exposición a un agente o agentes ambientales en individuos genéticamente susceptibles parece desencadenar una respuesta inmune que finalmente causa la destrucción de la célula beta pancreática productora de insulina, no se ha identificado definitivamente ningún factor.<sup>15</sup>

El riesgo de DM2 aumenta en niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad, que tienen un pariente cercano afectado o que son miembros de un grupo racial/étnico de alto riesgo (p. ej., negros no hispanos, nativos americanos, hispanos, del Pacífico Isleños y asiáticos americanos). Las condiciones que aumentan la resistencia a la insulina, como la enfermedad del ovario poliquístico, también están asociadas con la DM2. Debido a que la pubertad aumenta la resistencia a la insulina, la mayoría de los casos de DM2 infantil ocurren en el momento de la resistencia a la insulina fisiológica después del inicio de la pubertad (edad media, 13.5 años).<sup>16</sup>

### **Manifestaciones clínicas:**

<sup>13</sup> International Diabetes Federation, Eighth edition 2017. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)

<sup>14</sup> Calagua-Quispe, M. Del Águila C, Lu R, Falen J, Rojas Ml. . Características clínicas y bioquímicas de la diabetes mellitus tipo 2 (DMt2) en el Instituto Nacional de Salud del Niño. An Fac med. 2012;73(2):141-6

<sup>15</sup> Levitsky LL, MD; Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. UpToDate®. [Literature review current through: Ene 2018]. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

<sup>16</sup> Laffel L, MD; Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. UpToDate®. [Literature review current through: Ene 2018]. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>



*La diabetes mellitus tipo 1 en la niñez (DM1) puede presentarse de diferentes maneras.*<sup>17</sup>

**Nuevo inicio clásico:** La hiperglucemia sin acidosis es la presentación más común de la DM1 infantil en la mayoría de las poblaciones. Los pacientes generalmente presentan los siguientes síntomas: poliuria, polidipsia, pérdida de peso. Los pacientes con estos síntomas generalmente se presentan en el entorno ambulatorio con una apariencia levemente enferma, con quejas vagas, como pérdida de peso y letargo. En un estudio realizado en Irlanda, la duración media de los síntomas antes de la presentación fue de 10 días. Los síntomas clásicos de poliuria y polidipsia están presentes en más del 90% de los pacientes, pero estas no son siempre las quejas iniciales y pueden manifestarse solo después de obtener una historia cuidadosa (p. ej., nicturia y enuresis, aumento de la frecuencia y/o pañales inusualmente húmedos y sed persistente). La pérdida de peso es un síntoma de presentación en aproximadamente la mitad de los niños.

Otras presentaciones incluyen la candidiasis perineal, que es un síntoma de presentación relativamente común en niños pequeños y en niñas. Las alteraciones visuales son comunes debido a alteraciones en el medio osmótico de la lente y, en menor medida, a los humores acuosos y vítreos que conducen a cambios en el índice de refracción. Los niños con hiperglucemia de larga data pueden presentar cataratas.

**La cetoacidosis diabética:** La cetoacidosis diabética (hiperglucemia y cetoacidosis) es la segunda forma más común de presentación de DM1 en la mayoría de las poblaciones. Los síntomas son similares, pero generalmente más severos que los de los pacientes sin acidosis. Además de poliuria, polidipsia y pérdida de peso, los pacientes con cetoacidosis pueden presentar una respiración con olor a fruta y hallazgos neurológicos que incluyen somnolencia y letargo. La cetoacidosis diabética (CAD) puede malinterpretarse como una enfermedad de vómitos agudos porque los síntomas pediátricos clásicos de deshidratación (disminución de la orina) están enmascarados por la poliuria que está asociada con la glucosuria.

La frecuencia reportada de CAD como la presentación inicial para la DM1 infantil es aproximadamente del 30%, pero varía del 15 al 67 por ciento. Los niños pequeños (<seis años de edad) o aquellos con antecedentes socioeconómicos adversos son más propensos a tener DKA como su presentación inicial de DM1. Los niños con DKA requieren hospitalización, rehidratación y terapia de reemplazo de insulina.

**Presentación silenciosa:** algunos niños serán diagnosticados con DM1 antes del inicio de los síntomas clínicos. Esta presentación es menos común y generalmente ocurre en niños que tienen otro familiar cercano con DM1 y están siendo monitoreados de cerca. El diagnóstico a menudo lo hace un miembro de la familia o un médico con alto índice de sospecha. Los niños con un familiar cercano afectado también pueden someterse a una prueba de autoanticuerpos pancreáticos para evaluar el riesgo de la enfermedad, aunque esta no es una recomendación de atención clínica. El diagnóstico se basa en una concentración elevada de glucosa en sangre.

<sup>17</sup> Levitsky LL, MD; Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. UpToDate®. [Literature review current through: Ene 2018]. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>



*La diabetes mellitus tipo 2 en la niñez (DM2) al igual que la DM1 también puede presentarse de diferentes maneras.<sup>18</sup>*

**Asintomático:** Aproximadamente el 40% de los niños y adolescentes con DM2 se identifican cuando están asintomáticos. Estos pacientes pueden someterse a la prueba de DM2 debido a factores de riesgo o porque se detectó glucosuria en un análisis de orina obtenido como parte de un examen físico de rutina.

**Sintomático:** los síntomas principales de la DM2 se deben a la hiperglucemia y comúnmente incluyen poliuria, polidipsia y nicturia, como en los pacientes con DM1. Los pacientes sintomáticos también pueden haber experimentado pérdida de peso reciente, aunque esto rara vez es una queja de presentación, y el porcentaje de pérdida de peso es típicamente menor que en pacientes con DM1. En niñas adolescentes, el flujo vaginal o la vulvovaginitis por candidiasis pueden ser la principal queja inicial.

**Cetoacidosis diabética.** Ocasionalmente, los niños con DM2 se presentan con DKA (hiperglucemia, cetonuria y acidosis). Los síntomas se deben a la hiperglucemia e incluyen poliuria (debido a la diuresis osmótica de la glucosa), polidipsia (debido al aumento de las pérdidas urinarias), fatiga y letargo. La frecuencia reportada de DKA como presentación inicial para DM2 infantil varía de 5 a 10 por ciento.

**Estado hiperglucémico hiperosmolar (EHH):** Los adolescentes con DM2 pueden presentar EHH, una afección caracterizada por hiperglucemia marcada (glucosa plasmática >600mg/dL), hiperosmolalidad (osmolalidad sérica >330mOsm/kg) y deshidratación grave, pero poca o ninguna cetonuria. Inicialmente descrito en pacientes adultos mayores con DM2 mal controlada, la condición en adolescentes solo se ha observado en pacientes no diagnosticados previamente, la mayoría de los cuales eran afroamericanos. El reconocimiento del EHH es importante porque se caracteriza por una deshidratación más severa que la DKA típica, y tiene una alta morbilidad y mortalidad si no se trata adecuadamente.

**Diagnóstico:** El primer paso es diagnosticar la diabetes. El segundo paso es diferenciar DM1 de DM2 según la presentación clínica del paciente y los estudios de laboratorio.<sup>19,20</sup>

**Criterios diagnósticos para la diabetes:** La diabetes mellitus se diagnostica en función de uno de los siguientes cuatro signos de metabolismo anormal de la glucosa:

- Glucosa en plasma en ayunas  $\geq 126$ mg/dL (7mmol/L) en más de una ocasión. El ayuno se define como la ingesta no calórica durante al menos ocho horas.
- Glucosa en plasma venoso al azar  $\geq 200$ mg/dL (11.1mmol/L) en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia.

<sup>18</sup> Laffel L, MD; Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. UpToDate®. [Literature review current through: Ene 2018]. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

<sup>19</sup> Levitsky LL, MD; Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. UpToDate®. [Literature review current through: Ene 2018]. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

<sup>20</sup> Laffel L, MD; Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. UpToDate®. [Literature review current through: Ene 2018]. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>



- Glucosa plasmática  $\geq 200\text{mg/dL}$  ( $11,1\text{mmol/L}$ ) medida dos horas después de una carga de glucosa de  $1,75\text{g/kg}$  (dosis máxima de  $75\text{g}$ ) en una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT). La mayoría de los niños y adolescentes son sintomáticos y tienen concentraciones de glucosa en plasma muy por encima de  $\geq 200\text{mg/dL}$  ( $11,1\text{mmol/L}$ ); por lo tanto, la OGTT rara vez es necesario para diagnosticar DM1.
- Hemoglobina glicosilada (A1C)  $\geq 6.5$  por ciento. Este criterio es más útil para el diagnóstico de DM2 en los adultos, y debe ser confirmado por la hiperglucemia.

**Diabetes tipo 1 versus diabetes tipo 2:** La DM1 se caracteriza principalmente por la deficiencia de insulina, mientras que la DM2 se caracteriza principalmente por la resistencia a la insulina con una deficiencia relativa de insulina. A medida que la incidencia de DM2 aumenta en niños y adolescentes, se vuelve cada vez más importante distinguir la enfermedad de tipo 1 de la de tipo 2, porque el manejo a largo plazo es diferente.

Ningún conjunto de criterios o prueba de diagnóstico puede distinguir consistentemente entre DM1 y DM2. Por lo tanto, la diferenciación entre los dos tipos se basa en una combinación de la presentación clínica y la historia, a menudo respaldada por estudios de laboratorio.

### Características clínicas

*Hábito corporal:* Los pacientes con diabetes tipo 2, por lo general, son obesos (índice de masa corporal [IMC]  $\geq$  percentil 95 para edad y sexo). En contraste, los niños con DM1 no suelen ser obesos y con frecuencia tienen una historia reciente de la pérdida de peso, aunque hasta el 25% tienen sobrepeso (IMC  $\geq$  percentil 85 hasta percentil 95).

*Edad:* Los pacientes con DM2 generalmente se presentan después del inicio de la pubertad, mientras que los que tienen DM1 a menudo se presentan a una edad más temprana. Alrededor del 45% de los niños con DM1 se presentan antes de los 10 años de edad. Por el contrario, casi todos los casos de DM2 se presentan después de esta edad.

*Resistencia a la insulina:* Los pacientes con DM2 frecuentemente tienen acantosis nigricans (un signo de resistencia a la insulina), hipertensión, dislipidemia y síndrome de ovario poliquístico (en niñas). Estos hallazgos son menos probables en niños con DM1. Entre los diagnosticados clínicamente con DM1, hasta el 25% tiene evidencia bioquímica de resistencia a la insulina, y alrededor del 12% tiene acantosis nigricans.

*Historial familiar:* Hasta el 10% de los pacientes con DM1 tienen un pariente cercano afectado, mientras que del 75% al 90% de aquellos con DM2 tienen un pariente cercano afectado.

### Pruebas de laboratorio:

Aunque no existe ninguna prueba diagnóstica específica para distinguir entre los dos tipos de diabetes, la DM1 se diagnostica por la presencia de autoanticuerpos contra las células islotes, la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD65), el fragmento 40K de la tirosina fosfatasa (IA2), la insulina o el transportador de zinc 8 (ZnT8), y por niveles bajos o inapropiadamente normales de péptido C en ayunas e insulina con hiperglucemia



concomitante. Los niveles de péptido C e insulina generalmente no son necesarios para hacer el diagnóstico.

## V. DESCRIPCION DEL MEDICAMENTO<sup>21</sup>

El objetivo de la terapia con insulina es reemplazar la hormona deficiente para lograr la normoglucemia, sin embargo, este objetivo sigue siendo difícil de alcanzar debido a la dificultad al replicar las variaciones minuto a minuto de la secreción de insulina fisiológica y la diferencia en la liberación de la acción de la insulina exógena en comparación con la secreción normal de insulina endógena directamente en la vena portal. Las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes son atribuibles a la falta de insulina exógena para imitar completamente la secreción de insulina fisiológica.

### **Los tipos de insulina se pueden clasificar según su aparición y duración de acción:**

*De acción rápida* (por ejemplo, lispro, aspart, glulisina) y/o *insulinas de acción corta* (por ejemplo, insulina regular). Se administran típicamente como un bolo antes de la comida (típicamente de 5 a 15 minutos antes de la comida para las insulinas de acción rápida, y de 20 a 30 minutos antes de las comidas para el tipo de acción corta) en base a (i) el contenido de carbohidratos de la comida y (ii) el nivel de glucosa en sangre. Si es necesario, la insulina de acción rápida se puede administrar después de la comida en los niños más pequeños en los que el consumo es impredecible. Sin embargo, el objetivo debe ser administrar la dosis de insulina tan pronto como el padre este al tanto de cuántos gramos de carbohidratos el niño va a comer de forma fiable, con el fin de evitar desajustes insulina-carbohidratos seguidos por bajos niveles de glucosa en la sangre. Las insulinas de acción rápida administradas por infusión subcutánea continua a través de una bomba de insulina proporcionan niveles de insulina basales.

La *insulina de acción intermedia* protamina Hagedorn neutra (NPH) se da generalmente de manera específica en combinación con insulinas de acción prolongada. Por lo tanto la insulina de acción intermedia proporciona cierta cobertura para las comidas (por ejemplo, insulina NPH dada antes del desayuno cubrirá el almuerzo).

Las preparaciones de *insulina de acción prolongada* (por ejemplo, insulina glargina, insulina detemir) se administran una o dos veces al día. La insulina degludec tiene una duración de acción más prolongada y se administra una vez al día. En general, si se utiliza una sola inyección, se debe dar en la noche con el fin de asegurar la disponibilidad de insulina durante la noche y suprimir una respuesta hormonal contrareguladora por la mañana. Sin embargo, algunos niños pequeños que están en mayor riesgo de hipoglucemia van mejor con la administración en las horas de la mañana.

El tiempo aproximado de inicio, la actividad máxima, y la duración de acción de las insulinas comunmente utilizadas se muestran en la siguiente Tabla:

<sup>21</sup> Levitsky LL, MD and Misra Madhusmita, MD, MPH. Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. This topic last updated: Nov 16, 2017. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



Type	Onset (Hrs)	Peak (Hrs)	Duration (Hrs)	Comments
<b>Rapid-acting</b>				
Lispro	0.25	1	2 to 3	No rapid-acting insulin should be used intravenously. Rapid action is a result of rapid release from subcutaneous tissues.
Aspart	0.25	1	2 to 3	
Glulisine	0.25	1	2 to 3	
<b>Short-acting</b>				
Regular	0.5 to 1	2 to 4	4 to 6	Longer action if larger dose (mass action effect)
<b>Intermediate-acting</b>				
NPH	0.5 to 1	4 to 6	8 to 16	Peak and duration quite variable*
Lispro protamine (NPL) Not available in United States	Approximately 2	6	15	Activity profile similar to NPH; can be mixed with insulin lispro
<b>Long-acting</b>				
Glargine	0.5 to 1	None	24 to 26 <sup>¶</sup>	Used as basal insulin; minimal or no peak. Cannot be mixed with other insulins because this alters pharmacokinetics. Insulin forms crystals at in vivo pH.
Detemir	0.5 to 1	3 to 9	12 to 18 <sup>Δ</sup>	Twice daily injections often needed. Cannot be mixed with other insulins because this alters pharmacokinetics.
Degludec	Approximately 2	None	>42	Basal insulin; minimal or no peak. Less day-to-day variation in glucose lowering effect at steady state (after 2 to 3 days use) relative to glargine and detemir.  Can be mixed with insulin aspart; coformulation with aspart available in some countries.

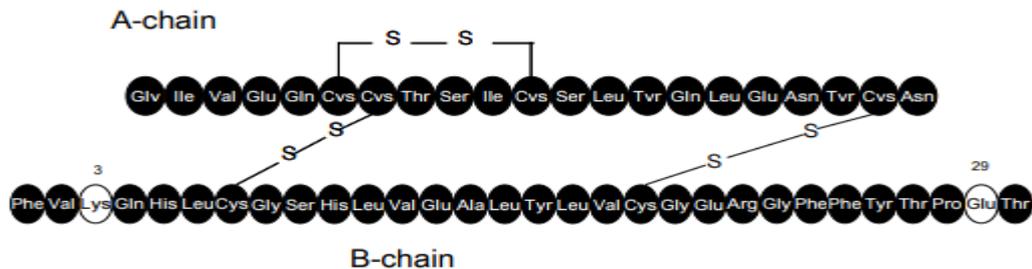
NPH: neutral protamine hagedorn.

\* Mixed insulins consisting of NPH and regular (70:30 mix), or NPH and Lispro (75:25 mix), as well as other concentrations and mixes are sometimes useful. Other new insulins are presently in clinical trials. No inhaled insulin preparation is currently available but both orally absorbed and inhaled insulin preparations are being developed.

¶ Duration of action for insulin glargine is variable; it usually has a duration of action of 24 to 26 hours, but the half-life is shorter in some patients, requiring division of the daily dose into two injections per day.

## INSULINA GLULISINA<sup>22,23</sup>

Análogo de insulina humana de acción rápida utilizado para reducir la glucosa en sangre. La insulina glulisina se produce mediante tecnología de ADN recombinante utilizando una cepa de laboratorio no patógena de *Escherichia coli* (K12). La insulina glulisina difiere de la insulina humana en que el aminoácido asparagina en la posición B3 se reemplaza por lisina y la lisina en la posición B29 se reemplaza por ácido glutámico que favorece su absorción rápida. Químicamente, la insulina glulisina es 3B-lisina29B-ácido glutámico-insulina humana.



### a. FARMACODINAMIA

Insulina glulisina es un análogo de insulina humana recombinante que es equipotente a la insulina humana regular. La insulina glulisina tiene un comienzo de acción más rápido y una duración de acción más corta que la insulina humana regular.

Mecanismo de acción: La actividad principal de las insulinas y análogos de insulina, donde se incluye la insulina glulisina, es la regulación del metabolismo de la glucosa. Las insulinas reducen los niveles de glucosa en sangre mediante la estimulación de la captación de la glucosa periférica, especialmente del músculo esquelético y la grasa, y por inhibición de la producción de la glucosa hepática. La insulina inhibe la lipólisis en el adipocito, inhibe la proteólisis y aumenta la síntesis de proteínas. Estudios en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes demostraron que la insulina glulisina tiene un comienzo de acción más rápido y una duración de acción más corta que la insulina humana regular cuando se administra subcutáneamente. Cuando la insulina glulisina se inyecta subcutáneamente, la actividad reductora de glucosa empezaría a los 10-20 minutos. Después de la administración intravenosa, se observaron un inicio más rápido y una duración de acción más corta, así como un mayor pico de respuesta en comparación con la administración subcutánea. Las actividades reductoras de glucosa de la insulina glulisina y de la insulina humana regular son equipotentes cuando se administran por vía intravenosa. Una unidad de insulina glulisina tiene la misma actividad reductora de glucosa que una unidad de insulina humana regular.

### b. FARMACOCINETICA

Absorción y biodisponibilidad: Los perfiles farmacocinéticos en voluntarios sanos y pacientes con diabetes (tipo 1 o 2) demostraron que la absorción de insulina glulisina fue

<sup>22</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). APIDRA® (Insulin glulisine) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>23</sup> European Medicines Agency (EMA). APIDRA® (Insulin glulisine) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>



alrededor de dos veces más rápida con un pico de concentración aproximadamente dos veces más alto que en la insulina humana regular. En un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 después de una administración subcutánea de 0,15 Unidades/kg de insulina glulisina, el Tmax fue de 55 minutos y la Cmax fue de  $82 \pm 1,3$  microunidades/mL comparado con un Tmax de 82 minutos y una Cmax de  $46 \pm 1,3$  microunidades/mL para la insulina humana regular. El tiempo medio de permanencia de la insulina glulisina fue más corto (98 min) que el de la insulina humana regular (161 minutos). En un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 después de la administración subcutánea de 0,2 Unidades/kg de insulina glulisina, la Cmax fue de 91 microunidades/mL con un rango intercuartil de 78 a 104 microunidades/mL. Cuando la insulina glulisina se administra subcutáneamente en el abdomen, deltoide y muslo, los perfiles concentración-tiempo fueron similares, con una absorción ligeramente más rápida cuando se administra en el abdomen en comparación con el muslo. La absorción en los lugares del deltoide está en medio. La biodisponibilidad absoluta (70%) de la insulina glulisina fue similar en los lugares de inyección, y de baja variabilidad intra-individual (11% CV). La administración de bolo intravenoso de insulina glulisina causó una exposición sistémica más alta cuando se comparó con la inyección subcutánea, con una Cmax aproximadamente 40 veces mayor. En *obesidad*, otro estudio fase I con insulina glulisina e insulina lispro en una población no diabética de 80 sujetos, con un amplio rango de índices de masa corporal ( $18-46 \text{ kg/m}^2$ ), ha demostrado que la absorción rápida y la exposición total se mantiene generalmente a lo largo de un amplio rango de índices de masa corporal. El tiempo hasta el 10% de exposición total a la insulina se alcanzó antes, en 5-6 minutos aproximadamente con la insulina glulisina.

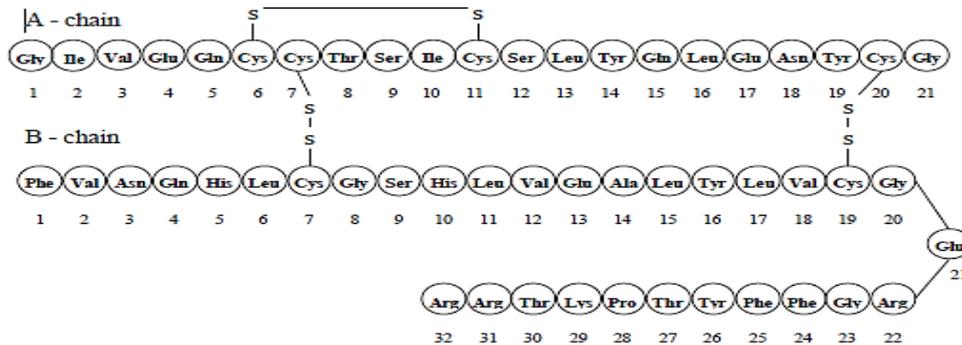
Distribución y eliminación: La distribución y eliminación de la insulina glulisina y la insulina regular después de una administración intravenosa es similar con volúmenes de distribución de 13 l y 22 l y semividas de 13 y 18 minutos, respectivamente. Después de la administración subcutánea, la insulina glulisina se elimina más rápidamente que la insulina humana regular con una semivida aparente de 42 minutos en comparación con los 86 minutos. En un análisis de un estudio cruzado de insulina glulisina con sujetos sanos o pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 el rango de vida media aparente va de 37 a 75 minutos (rango intercuartil). La insulina glulisina muestra una unión baja a las proteínas plasmáticas, similar a la insulina humana.

#### Poblaciones especiales

**Niños y adolescentes:** Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la insulina glulisina y la insulina humana regular se investigaron en niños de 7-11 años (n=10) y adolescentes de 12-16 años (n=10) con diabetes mellitus tipo 1. La insulina glulisina se absorbió rápidamente en los dos grupos de edad, con una Tmax y una Cmax similares a las de adultos. Administrada inmediatamente antes de una prueba de comida, insulina glulisina proporciona un mejor control postprandial que la insulina humana regular, como en adultos. El recorrido de glucosa (AUC0-6h) fue de 641 mg.h.dl-1 para la insulina glulisina y 801 mg.h.dl-1 para la insulina humana regular.

## INSULINA GLARGINA<sup>24,25</sup>

Insulina glargina es un análogo de insulina humana recombinante que es un agente reductor de la glucemia de acción prolongada (hasta 24 horas de duración) parenteral. La insulina glargina se produce mediante tecnología de ADN recombinante utilizando una cepa de laboratorio no patógena de *Escherichia coli* (K12) como organismo de producción. La insulina glargina difiere de la insulina humana en que el aminoácido asparagina en la posición A21 se reemplaza por glicina y se agregan dos argininas al extremo C de la cadena B. Químicamente, es 21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg-insulina humana.



### a. FARMACODINAMIA

**Mecanismo de acción:** La actividad principal de la insulina, incluida la insulina glargina, es la regulación del metabolismo de la glucosa. La insulina y sus análogos reducen los niveles de glucosa en sangre al estimular la captación periférica de glucosa, especialmente por el músculo esquelético y la grasa, y al inhibir la producción de glucosa hepática. La insulina inhibe la lipólisis en el adipocito, inhibe la proteólisis y mejora la síntesis de proteínas.

### b. FARMACOCINETICA

**Absorción y biodisponibilidad:** Después de la inyección subcutánea de insulina glargina en sujetos sanos y en pacientes diabéticos, las concentraciones séricas de insulina indicaron una absorción más lenta y mucho más prolongada y un perfil de concentración/tiempo relativamente constante durante 24 horas sin pico pronunciado en comparación con la insulina humana NPH. Las concentraciones fueron así consistentes con el perfil temporal de la actividad farmacodinámica de la insulina glargina.

Después de la inyección subcutánea de 0.3UI/kg de insulina glargina en pacientes con diabetes tipo 1 se ha demostrado un perfil de concentración/tiempo relativamente constante. La duración de la acción después de la administración subcutánea abdominal, deltoidea o del muslo fue similar.

**Metabolismo:** La insulina glargina es parcialmente metabolizada en la terminación carboxil de la cadena Beta con la formación de dos metabolitos activos, M1 (21A-Gly-insulina) y M2 (21A-Gly-des-30B-Thr insulina). El principal compuesto circulante en plasma, es el metabolito M1. La exposición a M1 incrementa con la dosis administrada de la insulina glargina. Los hallazgos farmacocinéticos y farmacodinámicos indican que el efecto de la inyección subcutánea de insulina glargina se basa principalmente en la exposición a M1.

<sup>24</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). LANTUS® (Insulin glargine) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>25</sup> European Medicines Agency (EMA). LANTUS® (Insulin glargine) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

En la mayoría de los sujetos no se detectaron insulina glargina y su metabolito M2 y cuando fueron detectados, sus concentraciones fueron independientes de la dosis administrada.

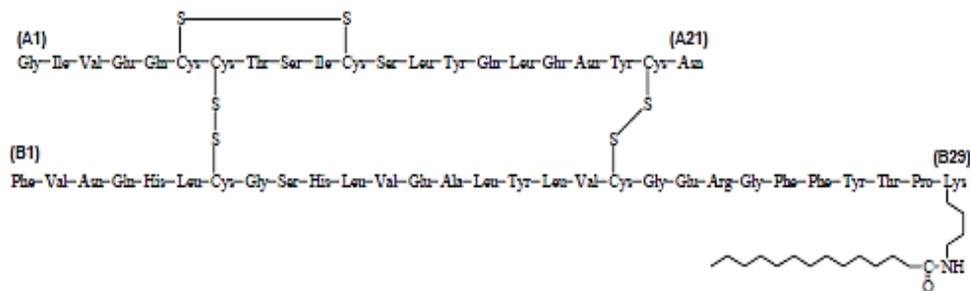
### Población pediátrica

La farmacocinética se evaluó en un estudio clínico en niños de 2 años a menores de 6 años con diabetes mellitus tipo 1. Los niveles en plasma de insulina glargina y sus principales metabolitos M1 y M2 se midieron en niños tratados con insulina glargina, mostrando patrones de concentración plasmática similares a los encontrados en adultos y sin mostrar evidencia de acumulación de insulina glargina o sus metabolitos con dosificación crónica.

### INSULINA DETEMIR<sup>26,27</sup>

Insulin detemir es un análogo de insulina basal de acción prolongada, con una duración de acción de hasta 24 horas, producido por un proceso que incluye la expresión de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae* seguido de modificación química.

La insulina detemir difiere de la insulina humana en que se ha omitido el aminoácido treonina en la posición B30 y se ha unido una cadena de ácido graso C14 al aminoácido B29. La insulina detemir tiene una fórmula molecular de  $C_{267}H_{402}O_{76}N_{64}S_6$



#### **a. FARMACODINAMIA**

##### Mecanismo de acción

La actividad principal de la insulina detemir es la regulación del metabolismo de la glucosa. Las insulinas, incluida la insulina detemir, ejercen su acción específica a través de la unión a los receptores de insulina. La insulina unida al receptor reduce la glucosa sanguínea al facilitar la absorción celular de glucosa en el músculo esquelético y la grasa, y al inhibir la producción de glucosa del hígado. La insulina inhibe la lipólisis en el adipocito, inhibe la proteólisis y mejora la síntesis de proteínas.

#### **b. FARMACOCINETICA**

Absorción: La concentración máxima en suero se alcanza entre 6 y 8 horas después de la administración. Si la insulina detemir se administra dos veces diarias, la estabilización de la concentración en suero se alcanza después de la administración de 2–3 dosis. La variación intraindividual en la absorción es menor con insulina detemir que con otros preparados de

<sup>26</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). LEVEMIR® (Insulin detemir) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>27</sup> European Medicines Agency (EMA). LEVEMIR® (Insulin detemir) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

insulina basal. La biodisponibilidad absoluta de insulina detemir administrada por vía subcutánea es de aproximadamente un 60%.

**Distribución:** El volumen de distribución aparente de insulina detemir (aproximadamente 0,10L/kg) indica que la fracción de insulina detemir en la sangre circulante es alta. Los resultados de los estudios de unión a proteínas *in vitro* e *in vivo* sugieren que no existe una interacción clínicamente significativa entre la insulina detemir y los ácidos grasos u otras proteínas ligadas a medicamentos.

**Biotransformación:** La degradación de insulina detemir es similar a la de la insulina humana. Todos los metabolitos formados son inactivos.

**Eliminación:** La vida media terminal después de la administración subcutánea es determinada por la velocidad de absorción del tejido subcutáneo. La vida media terminal es de 5 a 7 horas según la dosis.

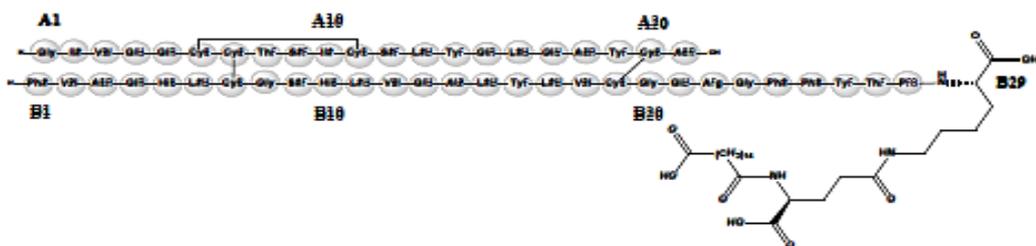
**Linealidad:** Después de la administración subcutánea en el rango de dosificación terapéutico se observa una proporcionalidad de la dosis en la concentración en suero (concentración máxima, extensión de la absorción). No se han observado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre liraglutida e insulina detemir cuando se administra una dosis única de insulina detemir 0,5 unidades/kg con liraglutida 1,8mg en estado estacionario en pacientes con diabetes tipo 2.

### Poblaciones especiales

**Población pediátrica:** Las propiedades farmacocinéticas de insulina detemir se han estudiado en niños pequeños (1–5 años), niños (6–12 años) y adolescentes (13–17 años) y se han comparado con adultos con diabetes tipo 1. No hubo diferencias clínicamente significativas en cuanto a las propiedades farmacocinéticas entre niños pequeños, niños, adolescentes y adultos.

### **INSULINA DEGLUDEC<sup>28,29</sup>**

Insulin detemir es un análogo de insulina basal de acción prolongada para inyección subcutánea. La insulina degludec se produce mediante un proceso que incluye la expresión de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae* seguido de modificación química. La insulina degludec difiere de la insulina humana en que se ha omitido el aminoácido treonina en la posición B30 y se ha agregado una cadena lateral que consiste en ácido glutámico y un ácido graso C16 (nombre químico: LysB29 (Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des (B30) insulina humana).



<sup>28</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). TRESIBA ® (Insulin degludec) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>29</sup> European Medicines Agency (EMA). TRESIBA ® (Insulin degludec) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>



## a. FARMACODINAMIA

### Mecanismo de acción

La insulina degludec se une específicamente al receptor de insulina humana y produce los mismos efectos farmacológicos que esta. El efecto hipoglucemiante de la insulina se debe a que facilita la absorción de la glucosa al unirse a los receptores de insulina en las células musculares y adiposas, y a que inhibe al mismo tiempo la producción hepática de glucosa. La insulina degludec es una insulina basal que forma multi-hexámeros cuando se inyecta en el tejido subcutáneo, dando lugar a la formación de un depósito desde el que se absorbe a la circulación de forma continuada y lenta, produciendo el efecto hipoglucemiante plano y estable de insulina degludec.

## b. FARMACOCINETICA

Absorción: Tras la inyección subcutánea, se forman multihexámeros solubles y estables que crean un depósito de insulina en el tejido subcutáneo. Los monómeros de insulina degludec se separan gradualmente de los multihexámeros, dando como resultado un paso lento y continuo de insulina degludec a la circulación. La concentración en suero en estado estacionario se alcanza a los 2–3 días de la administración diaria de insulina degludec. A lo largo de un periodo de 24 horas con el tratamiento de una vez al día, la exposición de la insulina degludec se distribuyó uniformemente entre las primeras y las segundas 12 horas. La proporción entre AUCGIR,0-12h,SS y AUCGIR,τ,SS fue del 0,5.

Distribución: La afinidad de la insulina degludec con la albúmina en suero corresponde a una unión con proteínas plasmáticas de > 99% en plasma humano.

Biotransformación: La degradación de la insulina degludec es similar a la de la insulina humana. Todos los metabolitos formados son inactivos.

Eliminación: La vida media después de la administración subcutánea de insulina degludec está determinada por la velocidad de absorción desde el tejido subcutáneo. La vida media de insulina degludec es aproximadamente de 25 horas, con independencia de la dosis.

Linealidad: La proporcionalidad de la dosis en la exposición total se observa tras la administración subcutánea dentro del rango de dosis terapéutico. En comparación directa, los requisitos de bioequivalencia se cumplen para insulina degludec 100 unidades/mL y insulina degludec 200 unidades/mL (basándose en AUC IDeg, τ, SS y Cmax, IDeg, SS).

Edad avanzada, raza, insuficiencia renal y hepática: No hay diferencias en la farmacocinética de la insulina degludec entre pacientes de edad avanzada y adultos más jóvenes, entre razas o entre sujetos sanos y pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica: Las propiedades farmacocinéticas de la insulina degludec en niños (1-11 años) y adolescentes (12-18 años) en estado estacionario, fueron comparables con las de los adultos con diabetes mellitus tipo 1. La exposición total tras una sola dosis fue, sin embargo, más alta en niños y adolescentes que en adultos con diabetes tipo 1.



## VI. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

**UPTODATE. *Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents (2017)***<sup>30</sup>. Los autores de este sumario en UpToDate recomiendan lo siguiente:

El manejo óptimo de un niño con diabetes se define por la implementación de un plan de atención que mantiene el control de la glucosa tan cerca de lo normal de la manera más segura posible, equilibrando los riesgos de secuelas e hipoglucemia a largo plazo. Esto requiere un manejo integral de casos y entrenamiento intensivo del paciente y su familia.

- Educación sobre la diabetes y la capacitación para el autocontrol por un equipo multidisciplinario de la diabetes pediátrica proporciona el contexto ideal para adquirir los conocimientos y habilidades necesarias para el cuidado. La formación se divide en una fase de manejo inicial y una fase en curso. En la fase inicial, el equipo enseña a la familia sobre el proceso de la enfermedad y las habilidades requeridas para el cuidado diario (la administración de insulina, monitorización de la glucemia, las pruebas de cetonas en la orina, y el reconocimiento y el tratamiento de la hipoglucemia). En la fase en curso, se revisan el cuidado y la capacitación requeridos para un buen control.
- Como objetivo general para el control de la glucemia, sugieren una A1C <7,5% para los niños y adolescentes. Sin embargo, los objetivos glucémicos deben adaptarse además para el paciente individual.
- El manejo de la insulina puede ser categorizado como "intensivo" o "convencional", dependiendo de la frecuencia y el tipo de la dosificación de insulina. En general, recomiendan el régimen de insulina intensivo para niños con DM1, siempre que sea posible. La terapia intensiva en comparación con la terapia convencional mejora el control glucémico y disminuye las complicaciones a largo plazo de la diabetes.
- Un régimen intensivo proporciona insulina de una manera que se aproxima más estrechamente a la secreción de insulina fisiológica que hace la terapia convencional. Se incluye la administración de una preparación de insulina que va a mantener un nivel de insulina basal y suprimir la lipólisis y la producción de glucosa hepática, con bolos de insulina de acción rápida adicionales antes de las comidas y antes de merienda para reducir al mínimo la elevación de glucosa en sangre postprandial. Estos bolos se ajustan de acuerdo con el contenido de carbohidratos de las comidas, así como el nivel de glucosa en sangre actual. Este enfoque permite una mayor flexibilidad que el régimen convencional en términos de tiempo y contenido de carbohidratos de las comidas. Los regímenes de insulina administradas por una bomba de insulina también se consideran un régimen intensivo.

Las insulinas de acción corta generalmente ya no son incluídas en el tratamiento habitual de la diabetes tipo 1 en los Estados Unidos, pero puede ser útil en

<sup>30</sup> Levitsky LL, MD; Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. UpToDate®. [Literature review current through: Dec 2017]. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>



circunstancias especiales, tales como la gastroparesia y la ingesta de comidas ricas en grasas, cuando se mezcla con insulina de acción rápida.

El régimen intensivo puede ser administrado por dos métodos:

- Inyecciones diarias múltiples (IDM) - Esta técnica consiste en inyecciones de un análogo de insulina de acción prolongada una vez o dos veces al día (insulina glargina o detemir), y bolos de insulina de acción corta o rápida antes de cada comida/merienda.
- Bomba de insulina - Este es un dispositivo que suministra una infusión continua de insulina subcutánea de acción rápida o de acción corta, que se complementa mediante bolos antes de cada comida o refrigerio. Este método de administración de insulina es generalmente preferida debido a la mejora en el control de la diabetes en comparación con IDM.

El régimen convencional se ha utilizado tradicionalmente para el tratamiento de la diabetes, pero este método es poco común hoy en día, ya que es poco probable para conseguir un control glucémico óptimo. Se incluye la administración de una insulina de acción intermedia (NPH) al menos dos veces al día (en el desayuno y una segunda dosis, ya sea en la cena o la hora de acostarse), con una insulina de acción rápida (es decir, lispro, aspart, o glulisina) o insulina de acción corta ("regular") dos o tres veces al día. La insulina de acción rápida o de acción corta se daría en el desayuno y la cena, y en ocasiones en el almuerzo o la merienda dependiendo de las concentraciones de glucosa en sangre. Este régimen es fijo y el paciente y su familia debe ajustar su estilo de vida por lo que las comidas y la actividad física vigorosa se producen en un horario diario relativamente fijo. Dos tercios de la dosis diaria total se administra antes del desayuno (2/3 como NPH y 1/3 como rápida o insulina de acción corta) y un tercio antes de la cena y la hora de acostarse (1/3 a 1/2 como insulina de acción rápida o corta antes de la cena y 2/3 a 1/2 como NPH al acostarse). La dosis de NPH se puede dividir tal que una parte se administra antes de la cena y el resto a la hora de acostarse.

El régimen de uso intensivo modificado es utilizado algunas veces en niños y ofrece la ventaja de un menor número de inyecciones durante el horario escolar (útil cuando una enfermera de la escuela no está disponible) y la flexibilidad alrededor de las comidas, mientras esta en casa. Un régimen de este tipo incluye la administración de una insulina de acción intermedia (NPH) con insulina de acción rápida (basado en la cantidad de carbohidratos) en el desayuno, e insulina glargina o detemir con una dosis de insulina de acción rápida (basado en el conteo de carbohidratos) en la cena. Este régimen evita la necesidad de una dosis de la hora del almuerzo de insulina de acción rápida.

- Es necesaria la monitorización de glucosa en sangre. La frecuencia del monitoreo depende del riesgo de episodios hipoglucémicos, el régimen de insulina seleccionado, y el nivel de actividad física. Como mínimo, el seguimiento se realizará 4 veces al día.
- El impacto de la nutrición y el ejercicio de los requerimientos de insulina y el control glucémico debe ser revisada con el paciente y su familia. Los planes detallados para



asegurar un buen control de la glucemia, con una alimentación sana y el ejercicio deben ser desarrollados para cada paciente, en consulta con un dietista registrado.

- Los pacientes con diabetes y sus familias tienen un mayor riesgo de trastornos psicológicos como la depresión y la ansiedad, que dan lugar a un mal control glucémico. Abordar esos problemas psicosociales mejora el control glucémico.
- La frecuencia de las visitas de seguimiento se adapta a las necesidades del niño y su familia. Las visitas son más frecuentes durante la fase educativa inicial, y también si el control glucémico es problemático. Las visitas en curso permiten la formación continuada de la familia y el seguimiento de las complicaciones de la diabetes, incluyendo la detección de retinopatía, nefropatía, hipertensión y dislipidemia.

**BEST PRACTICE. (2018)<sup>31</sup>. Diabetes tipo 1.** Los autores de este sumario realizan las siguientes recomendaciones en pacientes con diabetes tipo 1 en general:

Grupo de pacientes	Línea de tratamiento	Tratamiento
Pacientes con diabetes tipo 1	1ra línea	<p>Una dosis inicial total diaria de insulina en adultos puede ser 0.2 a 0.4 unidades/kg diariamente. En niños una dosis diaria inicial será de 0.5 a 1 unidades/kg/día, y durante la pubertad los requisitos pueden aumentar hasta 1.5 unidades/kg/día. A menudo, cuando se comienza con insulina, los pacientes con diabetes tipo 1 experimentarán un período denominado "honey moon", durante el cual pueden requerir solo 10 o 15 unidades/día. La mitad de la dosis total es administrada como insulina basal y la mitad como dosificación en bolo. La dosificación en bolo se divide y administra antes de las comidas. Los pacientes necesitan automonitorizar sus niveles de glucosa en sangre. Las dosis de insulina se pueden ajustar cada 2 o 3 días para mantener el nivel objetivo de glucosa en sangre antes y después de la comida.</p> <p>»El enfoque más simple para cubrir los requerimientos de insulina durante la comida es sugerir un rango de dosis, como 4 unidades para una comida pequeña, 6 unidades para una comida de tamaño mediano, y 8 unidades para una comida más grande. Para una mayor flexibilidad del contenido de carbohidratos de las comidas, la insulina previa a la comida puede calcularse sobre la base de la cantidad estimada de carbohidratos en la comida y la relación de insulina-carbohidratos del paciente individual. Un enfoque simple es usar una unidad de insulina durante la comida por cada 15g de carbohidratos en la comida. Los pacientes pueden usar el contenido de carbohidratos por porción indicada en el paquete de alimentos para evaluar el número de gramos en su comida anticipada, pero el conteo de carbohidratos se aprende mejor con la ayuda de un nutricionista. Usando una comida diaria y medida de glucemia posprandial de 2 horas, se puede ajustar la proporción de insulina-carbohidratos.</p>

<sup>31</sup> Best Practice. Type 1 diabetes. [En línea]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>



Grupo de pacientes	Línea de tratamiento	Tratamiento
	<p data-bbox="469 1525 608 1559"><b>Adyuvante</b></p> <p data-bbox="469 1957 608 1991"><b>Adyuvante</b></p>	<p data-bbox="659 297 1449 674">»Las insulinas regular y NPH son menos costosas que las análogos de insulina. La insulina regular se administra aproximadamente 30 minutos antes de la comida, mientras que las insulinas de acción rápida (lispro, aspart o glulisina) se pueden inyectar 15 minutos antes hasta poco después de una comida. En niños con irregularidad en los hábitos alimenticios, las insulinas de acción rápida se pueden administrar solo después de comer. Se inyecta NPH e insulina detemir dos veces al día, mientras que la insulina glargina se puede inyectar una vez al día. El régimen debe ser individualizado para obtener el mejor control glucémico posible.</p> <p data-bbox="659 707 890 741"><u>Opciones primarias</u></p> <p data-bbox="659 770 1449 936"><i>Insulina glargina</i>: inyectada por vía subcutánea una vez al día • <i>Insulina isófana humana</i> (NPH): inyectada por vía subcutánea dos veces al día • <i>Insulina detemir</i>: inyectada por vía subcutánea dos veces al día • <i>Insulina degludec</i>: inyectada por vía subcutánea una vez al día.</p> <p data-bbox="659 969 715 1003">--Y--</p> <p data-bbox="659 1032 1449 1198">»<i>Insulina regular</i>: inyectada por vía subcutánea dos o tres veces al día • <i>Insulina lispro</i>: inyectada por vía subcutánea antes de la comida • <i>Insulina aspart</i>: inyectada por vía subcutánea antes de la comida • <i>Insulina glulisina</i>: inyectada por vía subcutánea antes de la comida.</p> <p data-bbox="659 1232 715 1265">--O--</p> <p data-bbox="659 1294 1449 1361">»Bomba: utiliza insulina regular o insulinas lispro, aspart o glulisina</p> <p data-bbox="659 1395 1302 1429"><b>Dosis de corrección de insulina previa a la comida</b></p> <p data-bbox="659 1458 1449 1624">»Se puede agregar una dosis de corrección a el bolo de insulina basada en el nivel de glucosa en sangre antes de las comidas. La dosificación de corrección puede ser calculado de la siguiente manera cuando la dosis diaria total (DDT) de insulina y la ingesta de alimentos del paciente es estable:</p> <p data-bbox="659 1657 1449 1792"><math>1800/DDT =</math> la caída del punto pronosticado de la glucosa en sangre por unidad de insulina de acción rápida. Por ejemplo, si el DDT es de 40 unidades de insulina, <math>1800/40 = 45</math> puntos de caída por unidad de insulina.</p> <p data-bbox="659 1825 906 1859"><b>Análogo de amilina</b></p> <p data-bbox="659 1888 890 1921"><u>Opciones primarias</u></p> <p data-bbox="659 1951 1417 1984">»Pramlintida: 15-60ug por vía subcutánea antes de las comidas.</p>



Grupo de pacientes	Línea de tratamiento	Tratamiento
	2da línea	<p><b>Dosis fija de insulina</b></p> <p><u>Opciones primarias</u></p> <p>Insulina isófana bifásica humana: (50/50, 70/30) inyectado por vía subcutánea dos veces al día.</p> <p>○</p> <p>Insulina aspart bifásica: (70/30) inyectada subcutáneamente dos veces al día.</p> <p>○</p> <p>Insulina lispro bifásica: (50/50, 75/25) inyectada subcutáneamente dos veces al día.</p>

**UPTODATE. Management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents (2018)**<sup>32</sup>. Los autores de este sumario en UpToDate refieren que el objetivo del manejo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) incluyen el mantenimiento de un control glucémico cercano al valor normal, y el tratamiento de comorbilidades (hipertensión, dislipidemia y enfermedades del hígado graso no alcohólico), con la expectativa que esto reducirá el riesgo de secuelas vasculares a largo plazo.

Recomiendan el control glucémico estricto para los niños y adolescentes con diabetes tipo 2 que consiste en el mantenimiento de la hemoglobina A1c (A1C) por debajo de 7% y de la glucosa en plasma en ayunas (FPG) por debajo de 130mg/dL (7.2mmol/L). Muchos pacientes no logran mantener este nivel de control glucémico a pesar de la modificación del estilo de vida y medicamentos hipoglucemiantes por vía oral.

En la mayoría de pacientes, los datos disponibles indican que se alcanza el control óptimo de la glucemia combinando la terapia no farmacológica (cambios de estilo de vida) con la terapia farmacológica:

- **Terapia no farmacológica:** Los cambios esenciales en el estilo de vida incluyen la reducción del exceso de peso por la disminución de la ingesta de calorías y aumentar la actividad física y la disminución de los comportamientos sedentarios (por ejemplo, tiempo de pantalla). Los objetivos nutricionales se centran en el cambio de los hábitos alimenticios del paciente y su familia. Es deseable que la familia consulte con un dietista registrado que pueda proporcionar instrucciones sobre cómo ajustar los comportamientos dietéticos para reducir la ingesta calórica, utilizando enfoques que son sensibles a la cultura de la familia.
- **Terapia farmacológica:**
  - Sugieren metformina como terapia inicial en la mayoría de los adolescentes con DM2 junto con la terapia no farmacológica (dieta y actividad física). Aunque los resultados del estudio TODAY sugieren eficacia limitada con cualquier enfoque, la

<sup>32</sup> Laffel L, MD; Management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. UpToDate®. [Literature review current through: Dec 2017]. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>



mayoría de los pacientes tienen una respuesta inicial a la metformina, y alrededor del 50 por ciento de los pacientes tendrán una respuesta sostenida.

En los pacientes pediátricos, la metformina se inicia a una dosis oral de 500mg, administrado una vez al día. La dosis se puede aumentar gradualmente con incrementos de 500mg a intervalos de una semana hasta la dosis diaria máxima de 2000mg que es alcanzando después de cuatro semanas. Generalmente se administra 1000mg dos veces al día, tomada con las comidas para reducir el malestar gastrointestinal.

La metformina está contraindicada en pacientes con hepatitis, insuficiencia renal, cirrosis, alcoholismo, o insuficiencia cardiopulmonar ya que puede causar acidosis láctica en estos escenarios. Por lo tanto, recomiendan medir las concentraciones de creatinina, AST, ALT antes de comenzar la terapia con metformina. Si los niveles de enzimas hepáticas son mayores que 2,5 veces el límite superior de lo normal, o si la creatinina sérica es anormal, se recomienda no iniciar con metformina. En esta situación, la terapia con insulina debe ser continuada o iniciada, y los niveles de enzimas hepáticas deben medirse después de tres a seis meses.

La metformina no debe utilizarse en pacientes con A1C >13%. Sugieren comenzar metformina sólo después que la A1C se ha reducido a <12% con la terapia inicial de insulina. Se aconseja a los pacientes que toman metformina tomar una multivitamina diaria debido a que la absorción de la vitamina B12 y ácido fólico puede verse comprometida.

- Recomiendan la terapia con insulina (en lugar de la metformina) para pacientes con las siguientes características:

*Cetosis o cetoacidosis:* Los pacientes con cetosis, pero sin cetoacidosis generalmente pueden ser manejados en forma ambulatoria. Las personas con cetoacidosis deben manejarse como pacientes hospitalizados, con la terapia intravenosa.

*Los pacientes con hiperglucemia severa* (glucosa en plasma  $\geq 250$ mg/dL [13.9mmol/L] o A1C >9%): El fundamento para el tratamiento de insulina en estos pacientes es que la hiperglucemia severa es tóxica para las células de los islotes pancreáticos, y el tratamiento con insulina puede ayudar a restaurar la producción de insulina endógena.

*Los pacientes con características mixtas de DM2 y DM1 en los que el diagnóstico no está claro:* La distinción entre las dos causas de la diabetes se basa en la presentación clínica, la historia y los estudios de laboratorio, sin embargo, algunos pacientes pueden tener características mixtas y son difíciles de clasificar. Tales pacientes generalmente deben ser tratados con la terapia de insulina.

Dado que los pacientes con DM2 son resistentes a la insulina, se necesitan dosis relativamente altas de insulina para restaurar el control glucémico. Una dosis inicial



típica para la insulina sería de 0,75 a 1,25 unidades/kg/día, pero puede ser tan alta como 2 unidades/kg por día. El control glucémico debe ser evaluado por automonitoreo de la glucosa en la sangre (punción en un dedo), y ajustarse la dosis de insulina. El automonitoreo se debe realizar tres o más veces al día para los pacientes que utilizan inyecciones diarias múltiples de insulina.

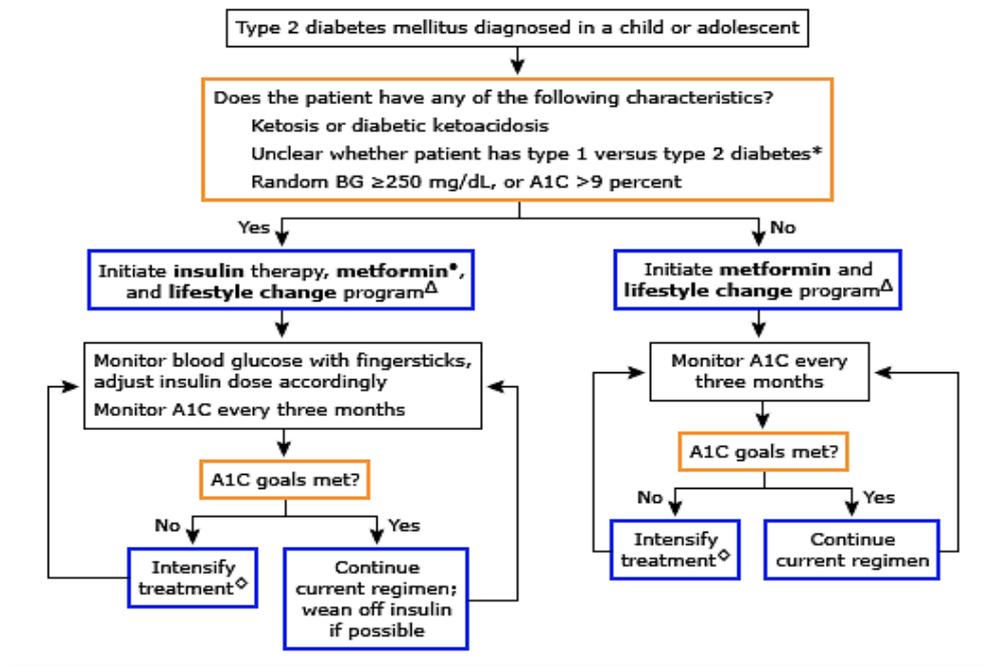
Una vez que se resuelve la cetosis y la glucosa en plasma ha vuelto a una concentración normal o casi normal, la metformina puede ser añadida. Algunos pacientes pueden ser destetados gradualmente de la terapia con insulina y continuar la monoterapia con metformina. Otros requerirán continuar la terapia de combinación. Los pacientes que inicialmente requieren un régimen de inyección diaria múltiple que consta de dos análogos de insulina; de acción rápida y de acción prolongada, pueden hacer la transición a una sola inyección diaria de insulina de acción prolongada. Si los objetivos glucémicos se mantienen persistentemente, la dosis de insulina se puede reducir y eventualmente interrumpir.

El peso corporal y el índice de masa corporal (IMC) y la HbA1c deben medirse cada tres meses. Para el paciente ocasionalmente más estable, este intervalo se puede extender a cuatro a seis meses. El auto-monitoreo de glucosa en sangre también debe realizarse en ayunas y dos horas diarias postprandial, y con más frecuencia al cambiar de terapia o de dosificación, o cuando el control glucémico es pobre.

Los pacientes que no alcanzan los objetivos de control glucémico deben manejarse con la terapia de intensificación.

- En los pacientes tratados inicialmente tanto con la terapia no farmacológica y metformina, que no logran alcanzar los objetivos glucémicos, sugieren adicionar un análogo de insulina de acción prolongada (glargina o detemir) como el siguiente agente terapéutico para minimizar el riesgo de hipoglucemia nocturna comparado con insulina de acción intermedia (NPH), en lugar de la adición de un segundo agente reductor de la glucosa oral.

## Tratamiento de la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes



BG: glucosa en la sangre; A1C: hemoglobina A1c.

• En los pacientes que comienzan la terapia con insulina, metformina sólo debe iniciarse después del aclaramiento de la cetosis y la mejora la glucosa en sangre. En aquellos pacientes con A1C > 13% antes de la terapia con insulina, sugieren iniciar metformina sólo después de que la A1C se ha reducido a <12% con la terapia de insulina.

Δ Cambios en el estilo de vida incluyen asesoramiento dietético como se indica por la Academia de Nutrición y Dietética, la actividad física (moderada a vigorosa durante al menos 1 hora al día), y la restricción no académico del “tiempo de pantalla” a menos de 2 horas al día.

◇ La intensificación del tratamiento consiste en el monitoreo de glucosa en la sangre de manera frecuente y el ajuste de la dosis y el tipo de medicamento para cumplir con los objetivos de glucosa en sangre y la A1C.

Basado en las recomendaciones de: Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, et al. *Gestión de diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en niños y adolescentes. Pediatrics* 2013; 131 (2): 364.

**BEST PRACTICE. (2018)<sup>33</sup>. Type 2 diabetes in children.** Los autores de este sumario realizan las siguientes recomendaciones:

AGUDO		
Grupo de pacientes	Línea de tratamiento	Tratamiento
<b>Cetosis</b>	1ra línea	<p><b>Insulina intravenosa + hidratación</b></p> <p>» Cualquier niño que presente cetosis debe ser ingresado y recibir insulina y líquidos intravenosos. Habitualmente, los líquidos utilizados incluyen solución salina normal completa o media, según las concentraciones de sodio sérico. Se deben monitorizar detenidamente las concentraciones de potasio sérico durante el tratamiento y reemplazarse de ser necesario.</p> <p>» Una vez que la glucosa anterior a las comidas sea de 5 a 7.8 mmol/L (90-140 mg/dL) y la glucemia postprandial a las 2 horas sea &lt;10 mmol/L (&lt;180 mg/dL), se puede suspender el tratamiento con insulina e iniciar el tratamiento con metformina.</p>

<sup>33</sup> Best Practice. Type 2 diabetes in children. [En línea]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>



		<p>» El tratamiento con insulina requiere que el paciente se autocontrole la glucemia para evitar la hipoglucemia, la complicación más grave del tratamiento con insulina, y para permitir el ajuste de las dosis a fin de alcanzar una HbA1c óptima.</p> <p><b>Opciones primarias</b> : Insulina regular</p>
<b>Hiperglucemia grave: diagnosticada recientemente</b>	<b>1ra línea</b>	<p><b>Insulina subcutánea</b></p> <p>» Los niños recientemente diagnosticados con hiperglucemia grave (glucemia al azar &gt;13.9 mmol/L [&gt;250 mg/dL] con síntomas, o glucemia en ayunas &gt;11.1 mmol/L [&gt;200 mg/dL]) deben tratarse inicialmente con insulina basal/en bolo o insulina isófana con insulina de rápida acción para alcanzar el control metabólico.</p> <p>» Una vez que la HbA1c sea &lt;64 mmol/mol (&lt;8%) y/o la glucosa anterior a las comidas sea de 5 a 7.8 mmol/L (90-140 mg/dL) y la glucemia postprandial a las 2 horas sea &lt;10 mmol/L (180 mg/dL), se puede suspender el tratamiento con insulina e iniciar el tratamiento con metformina.</p> <p>» El tratamiento con insulina requiere que el paciente se autocontrole la glucemia para evitar la hipoglucemia, la complicación más grave del tratamiento con insulina, y para permitir el ajuste de las dosis a fin de alcanzar una HbA1c óptima.</p> <p><b>Opciones primarias</b></p> <p>Insulina glargina ó Insulina detemir ó Insulina isófana humana (NPH)</p> <p><b>Más</b> Insulina Lispro ó Insulina asparta ó Insulina glulisina</p>

CONTINUADO		
Grupo de pacientes	Línea de tratamiento	Tratamiento
<b>HbA1c de 53-86 mmol/mol (entre el 7% y 10%)</b>	<b>1ra línea</b>	<p><b>Modificaciones del estilo de vida</b></p> <p>» Todos los niños necesitan modificaciones dietéticas, ejercicio, asesoramiento y educación. La pérdida de peso con su concomitante disminución de la resistencia a la insulina debe ser la meta principal de todos los pacientes.</p> <p>» La remisión a un dietista experto es altamente recomendable. Debe brindarse a todas las familias orientación nutricional para abordar el consumo excesivo de comidas y bebidas hipercalóricas y de pocos nutrientes por parte de los niños, los patrones de actividad física, el impacto de las comidas escolares en las dietas de los niños y el rol de los padres y cuidadores en la influencia del desarrollo de conductas alimenticias saludables. Se deben limitar las calorías para alcanzar la pérdida de peso recomendada. El asesoramiento nutricional debe adaptarse a las necesidades de cada paciente, con una combinación óptima de carbohidratos, grasas y proteínas.</p> <p>» Se deben realizar 30 minutos de ejercicio por día, de 5 a 7 días por semana, para ayudar a mejorar el control glucémico, ayudar a mantener el peso y reducir las comorbilidades (p. ej., riesgo cardiovascular). Estudios</p>



		<p>han demostrado que tanto los enfoques escolares como familiares para realizar ejercicio son eficaces para los niños con riesgo de DMT2. Los programas escolares de intervención del estilo de vida resultan en índices menores de adiposidad en niños.</p> <p>» Se debe aconsejar a todos los niños mayores y adolescentes que no fumen. Se deben incluir las asesorías sobre abandono del hábito de fumar como un componente rutinario del cuidado de la diabetes.</p> <p>» Si bien la modificación del estilo de vida es intuitivamente la intervención más importante en niños y jóvenes con DMT2, no existen estudios para apoyar la eficacia de un enfoque específico.</p>
	<b>2da línea</b>	<p><b>Monoterapia con metformina</b></p> <p>» Si la HbA1c se mantiene entre 53 y 86mmol/mol (7%-10%) a pesar de las modificaciones del estilo de vida que se implementaron durante 3 a 6 meses, es necesario iniciar el tratamiento farmacológico con metformina.</p> <p>» La metformina mejora la hiperglucemia principalmente a través de la supresión de la producción de glucosa hepática, en especial la gluconeogénesis hepática. También puede provocar anorexia y una pérdida de peso moderada. El autocontrol de la glucemia, al menos dos veces a la semana antes de las comidas, conduce a un mejor control metabólico.</p> <p>» En algunos países, está disponible una fórmula de liberación prolongada que puede administrarse una vez al día. La fórmula de liberación prolongada se prefiere en vez de la fórmula de liberación regular debido a los efectos adversos GI menos frecuentes. Sin embargo, la seguridad y eficacia del preparado de liberación prolongada no se ha establecido en niños. También está disponible en una solución para niños que no pueden tragar comprimidos.</p> <p><b><u>Opciones primarias</u></b></p> <p><b>Metformina:</b> niños &lt;10 años de edad: consulte a un especialista para obtener información sobre la dosis; niños ≥10 años de edad: 500mg por vía oral (liberación inmediata) una o dos veces al día inicialmente, aumentar en incrementos de 500mg/día en intervalos de 5-7 días según la respuesta, máximo 2000mg/día</p>
	<b>Más</b>	<p><b>Modificaciones del estilo de vida.</b> (ver arriba)</p>



	<b>3ra línea</b>	<p><b>Metformina + secretagogo/sensibilizador de insulina</b></p> <p>» Si no se alcanza el objetivo de HbA1c (&lt;53 mmol/mol [&lt;7%]) a los 3 a 6 meses después de la monoterapia con metformina, se debe iniciar el tratamiento con fármacos de segunda línea además de la metformina.</p> <p>» Se deben añadir sulfonilureas (p. ej., glimepirida) si la glucemia es elevada a lo largo del día. Estas aumentan la secreción de insulina al unirse a los canales de potasio dependientes de ATP en la membrana celular de las células beta pancreáticas.</p> <p>» Se deben añadir meglitinidas (p. ej., repaglinida, nateglinida) si la hiperglucemia postprandial es la preocupación principal.</p> <p>» Para adolescentes &gt;15 años de edad, se puede añadir exenatida o liraglutida, agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), si el paciente desea autoadministrarse inyecciones dos veces al día.</p> <p>» Las tiazolidinedionas (p. ej., pioglitazona) también pueden considerarse como fármacos de tercera línea para adolescentes &gt;15 años, pero su potencial aumento de cardiopatía ha provocado preocupación respecto a su uso. El agregado de rosiglitazona a la metformina ha demostrado reducir los efectos secundarios GI y la hepatotoxicidad. Sin embargo, debe señalarse que la rosiglitazona fue retirada del mercado europeo debido a las preocupaciones persistentes relativas a la seguridad. En 2013, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) eliminó las restricciones previas sobre la prescripción y distribución de rosiglitazona en EE.UU.</p> <p>» Estas combinaciones de fármacos solo debe iniciarlas un equipo especializado en diabetes pediátrica.</p> <p><b><u>Opciones primarias</u></b></p> <p><b>Metformina:</b> niños &lt;10 años de edad: consulte a un especialista para obtener información sobre la dosis; niños ≥10 años de edad: 500mg por vía oral (liberación inmediata) una o dos veces al día inicialmente, aumentar en incrementos de 500mg/día en intervalos de 5-7 días según la respuesta, máximo 2000mg/día</p> <p><b>Y</b></p> <p><b>Glimepirida: niños &lt; 8 años de edad:</b> 1mg por vía oral una vez al día inicialmente, aumentar gradualmente según la respuesta, máximo 8mg/día.</p> <p><b>Ó</b></p> <p><b>Metformina</b></p> <p><b>Y</b></p> <p><b>Repaglinida:</b> consulte a un especialista para obtener información sobre las dosis pediátricas.</p> <p><b>Ó</b></p> <p><b>Nateglinida:</b> consulte a un especialista para obtener información sobre las dosis pediátricas.</p>
--	------------------	--



		<p><b><u>Opciones secundarias</u></b></p> <p><b>Metformina</b></p> <p><b>Y</b></p> <p><b>Exenatida:</b> adolescentes &gt;15 años de edad: 5 microgramos por vía subcutánea dos veces al día 60 minutos antes de la comida a la mañana y a la noche; consulte a un especialista para obtener información sobre la dosis en pacientes &lt;15 años de edad.</p> <p><b>Ó</b></p> <p><b>Liraglutida:</b> adolescentes &gt;15 años de edad: consulte a un especialista para obtener información sobre la dosis.</p> <p><b><u>Opciones terciarias</u></b></p> <p><b>Metformina</b></p> <p><b>Y</b></p> <p><b>Pioglitazona:</b> adolescentes &gt;15 años de edad: 15-30mg por vía oral una vez al día.</p> <p><b>Ó</b></p> <p><b>Rosiglitazona:</b> adolescentes &gt;15 años de edad: consulte a un especialista para obtener información sobre la dosis.</p> <p><b>Más</b></p> <p><b>Modificaciones del estilo de vida (ver arriba)</b></p>
	4ta línea	<p><b>Metformina + insulina ± meglitinida</b></p> <p>» Se considera el agregado del tratamiento con insulina a la metformina si el objetivo de HbA1c &lt;53 mmol/mol (&lt;7%) no se alcanza con un ensayo de metformina y secretagogos de la insulina. También se puede iniciar de forma temprana, en pacientes seleccionados, si la HbA1c permanece de forma constante &gt;70 mmol/mol (&gt;8.5%).</p> <p>» El tratamiento con insulina requiere que el paciente se autocontrole la glucemia para evitar la hipoglucemia, la complicación más grave del tratamiento con insulina, y para permitir el ajuste de las dosis a fin de alcanzar una HbA1c óptima.</p> <p>» El tratamiento con insulina inicial incluye insulina basal de acción prolongada (p. ej., glargina o detemir) o insulina isófana al acostarse. La insulina controla los niveles de glucemia preprandial y la metformina regula cualquier aumento de la glucemia después de las comidas.</p> <p>» La hiperglucemia después de las comidas puede ser perjudicial, ya que se la ha asociado a un mayor riesgo de enfermedad macrovascular, retinopatía, estrés oxidativo y cáncer. Aún no queda claro si tratar la hiperglucemia después de las comidas reduce las complicaciones de la diabetes. Sin embargo, se recomienda que los pacientes con hiperglucemia persistente después de las comidas a pesar del tratamiento con insulina basal y metformina reciban insulina de acción corta o meglitinidas añadidas al régimen. El régimen basal/en bolo es mejor para adolescentes con horarios irregulares. Los pacientes pueden aprender a contar los carbohidratos y a cubrir lo que consumen con insulina en bolo además de cubrir la glucemia elevada, a fin de alcanzar un mejor control</p>



		<p>glucémico. Los pacientes con NPH más insulina de acción rápida deben comer a horarios programados para evitar una hipoglucemia en las horas de picos de insulina.</p> <p>» Estas combinaciones de fármacos solo debe iniciarlas un equipo especializado en diabetes pediátrica.</p> <p><b><u>Opciones primarias</u></b></p> <p>Metformina --Y—</p> <p>Insulina glargina Ó Insulina detemir Ó Insulina isófana humana (NPH)</p> <p><b><u>Opciones secundarias</u></b></p> <p>Metformina Y</p> <p>Insulina glargina Ó Insulina detemir Ó Insulina isófana humana (NPH) Y</p> <p>Insulina lispro Ó insulina asparta Ó insulina glulisina Ó repaglinida Ó nateglinida</p> <p><b>Modificaciones del estilo de vida</b></p>
	Más	
<p>HbA1c &gt; 86mmol/mol (&gt;10%)</p> <p><b><u>Glucemia al azar de 13.9mmol/L o superior (250 mg/dL o superior)</u></b></p>	<p>1ra línea</p> <p>más</p>	<p><b>Monoterapia con insulina</b></p> <p>» La monoterapia con insulina ayuda a alcanzar un control más rápido de la glucemia en estos pacientes.</p> <p>» La elección del régimen de insulina y la dosis depende de los horarios escolares, de las comidas y de las horas de sueño del paciente. El régimen basal/en bolo es mejor para adolescentes con horarios irregulares. Los pacientes pueden aprender a contar los carbohidratos y a cubrir lo que consumen con insulina en bolo además de cubrir la glucemia elevada, a fin de alcanzar un mejor control glucémico. Los pacientes con NPH más insulina de acción rápida deben comer a horarios programados para evitar una hipoglucemia en las horas de picos de insulina.</p> <p>» El tratamiento con insulina requiere que el paciente se autocontrole la glucemia para evitar la hipoglucemia, la complicación más grave del tratamiento con insulina, y para permitir el ajuste de las dosis a fin de alcanzar una HbA1c óptima.</p> <p><b><u>Opciones primarias</u></b></p> <p>Insulina glargina -o- insulina detemir -o- insulina isófana humana NPH</p> <p>--Y—</p> <p>insulina lispro -o- insulina asparta -o- insulina glulisina</p> <p><b>Modificaciones del estilo de vida</b></p>





La Asociación Americana de Diabetes sugiere priorizar modificaciones en el estilo de vida e iniciar metformina cuando no se requiere insulina.

La Academia Americana de Pediatría recomienda la metformina en el momento del diagnóstico en niños, en lugar de intentar solo con las modificaciones en el estilo de vida, en base a la baja tasa (10%) de lograr los objetivos de glucosa en sangre sin medicación.

DynaMed comenta que la metformina es el único agente hipoglucemiante oral con licencia de la FDA para niños con DM2.

La insulina puede requerirse para la estabilización metabólica inicial si presenta hiperglucemia significativa y cetosis.

La terapia con insulina es recomendada para niños y adolescentes con:

- Concentraciones de glucosa en plasma al azar  $\geq 250\text{mg/dL}$  (13.9mmol/L)
- HbA1c  $> 9\%$
- Cetosis o cetoacidosis diabética.
- Distinción poco clara entre diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2.

La inyección de insulina de acción prolongada a la hora de acostarse se puede utilizar durante el tratamiento de intensificación en niños con diabetes tipo 2.

Muchos pacientes pueden ser destetados gradualmente y subsecuentemente manejados con metformina y modificación del estilo de vida.

## b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

**THE SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN) (2017)**<sup>35</sup>. La guía *SING Management of diabetes (SIGN 116)*, recomienda lo siguiente para el manejo de la diabetes tipo 1 en niños y adolescentes:

**1ra Recomendación:** Los niños y adolescentes pueden utilizar preparaciones de ya sea; análogos de insulina (de acción rápida y basal), insulina humana regular y NPH o una combinación apropiada de estos. *Grado de recomendación: B*

Existen relativamente pocos estudios de buena calidad en niños y adolescentes prepúberes que comparen el uso de análogos de insulina con el de la insulina humana regular. Incluso estos pocos son de duración relativamente corta, y la mayoría involucra un pequeño número de sujetos.

### *Evidencia:*

Una revisión sistemática identificó cuatro estudios en niños prepúberes y un estudio con adolescentes que no mostraron diferencias en el control glucémico (medido por HbA1c) entre el uso de análogos de insulina de acción rápida e insulina humana regular. (1++)

Las tasas globales y nocturnas de hipoglucemia en niños y adolescentes prepúberes con análogos de insulina de acción rápida no fueron significativamente diferentes de las que utilizan insulina humana regular. Un estudio mostró una reducción en las tasas de

<sup>35</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of Diabetes. Edinburgh: SIGN; 2017. (SIGN publication no. 116). [citado Febrero 2018]. Disponible: <http://www.sign.ac.uk/>



hipoglucemia tanto general como nocturna al usar análogos de insulina de acción rápida. (1++)

Un meta-análisis que revisó los mismos estudios que la revisión sistemática con un ECA adicional incluido, tampoco mostró diferencias significativas entre la HbA1c o la hipoglucemia entre los análogos de acción rápida o la insulina humana regular. (1++)

**2da Recomendación:** El régimen de insulina debe ser adaptado al niño de manera individual para alcanzar el mejor control glucémico posible sin hipoglucemia incapacitante de estos. *Grado de recomendación: B*

Tanto en niños como en adolescentes, en comparación con las insulinas del NHS, ninguno de los análogos de insulina basales, glargina ni detemir, se asociaron con una diferencia significativa en HbA1c. Ninguna diferencia en la hipoglucemia se observaron entre la insulina glargina y la insulina NPH. En un ensayo que comparó detemir con NPH en niños y adolescentes prepúberes, no se observaron diferencias en la hipoglucemia severa aunque hubo reducciones menores en la hipoglucemia nocturna y general. (1++/1+)

En niños y adolescentes, el uso de análogos de insulina basales y de acción rápida ofrece al menos un control glucémico similar, índices de hipoglucemia general y tasas de hipoglucemia nocturna similares a las de la insulina humana regular, por lo que ambos pueden ofrecerse como alternativas.

### **THE NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE) (2015)<sup>36</sup>**

La guía NICE *Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management (NG18)*, que fue desarrollada por el Centro Nacional Colaborador para la Salud de la Mujer y el Niño [NCCWCH] recomienda lo siguiente con respecto a la terapia:

#### ***Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 en niños y adolescentes***

Terapia con insulina:

Si bien el régimen de insulina debe ser individualizado para cada paciente, existen 3 tipos básicos de régimen de insulina.

- *Régimen de inyecciones diarias múltiples (IDM) de insulina basal-bolo:* Inyecciones de insulina de acción corta o análogos de insulina de acción rápida antes de las comidas, junto con 1 o más inyecciones diarias separadas de insulina de acción intermedia o análogo de insulina de acción prolongada.
- *Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) (terapia con bomba de insulina):* Una bomba programable y dispositivo de almacenamiento de insulina que administra una cantidad regular o continua de insulina (generalmente un análogo de insulina de acción rápida o insulina de acción corta) con una aguja o cánula subcutánea.
- *Una, dos o tres inyecciones de insulina por día:* Estas generalmente son inyecciones de insulina de acción corta o un análogo de insulina de acción rápida mezclado con insulina de acción intermedia.

<sup>36</sup> Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management (2017) NICE guideline NG18. [citado febrero 2018]. Disponible: <https://www.nice.org.uk/>



Tener en cuenta las circunstancias personales y familiares del niño o adolescente con diabetes tipo 1 y discutir sus preferencias personales con ellos y sus familiares o cuidadores (según corresponda) al elegir un régimen con insulina.

A los niños y adolescentes con diabetes tipo 1, así como a sus familiares o cuidadores:

- Ofrecer el régimen de IDM de insulina basal-bolo desde el diagnóstico. Si un régimen de IDM no es apropiado para un niño o adolescente con diabetes tipo 1, considere la terapia de ICIS o bomba de insulina. Quienes estén usando regímenes con IDM recomendar ajustar la dosis de insulina si es apropiado después de cada medición de la glucosa en sangre y explicar que la inyección de análogos de insulina de acción rápida antes de comer (en lugar de después comer) reduce los niveles de glucosa en sangre después de las comidas y ayuda a optimizar el control de glucosa en la sangre.
- Proporcionar a todos los niños y adolescentes con diabetes tipo 1 quienes están iniciando la terapia de ICIS o bomba de insulina capacitación específica en su uso. Proporcionar apoyo continuo de un equipo especializado, especialmente en el período inmediatamente después de comenzar la ISCI. Los equipos de especialistas deberían acordar un núcleo común de consejos para usuarios ISCI.
- Quienes estén usando regímenes de inyección dos veces al día recomendar ajustar la dosis de insulina de acuerdo con la tendencia general en pre-comida, a la hora de acostarse y en la noche.
- Recién diagnosticados informarles que pueden experimentar una fase de remisión parcial (un "período de luna de miel") durante el cual una dosis baja de insulina (0.5 unidades/kg de peso corporal/día) puede ser suficiente para mantener un nivel de HbA1c de menos de 48mmol/mol (6,5%).
- Ofrecerles una selección de sistemas de administración de insulina que tenga en cuenta sus necesidades de insulina y preferencias personales y proveer de agujas para la inyección de insulina que tengan una longitud adecuada para su grasa corporal.
- Proporcionarles recipientes adecuados para recolectar agujas y otros objetos punzantes. Deben existir disposiciones para la eliminación adecuada de estos contenedores.
- Recomendarles una revisión de los sitios de inyección en cada visita a la clínica.
- Proporcionarles análogos de insulina de acción rápida para ser utilizados durante enfermedades intercurrentes o episodios de hiperglucemia.
- Si un niño o adolescente con diabetes tipo 1 no tiene un óptimo control de la glucosa en sangre:
  - Ofrecer un soporte adicional apropiado, como una mayor frecuencia de contacto con su equipo de diabetes, y
  - Si es necesario, ofrecer un régimen de insulina alternativo (inyecciones diarias múltiples, infusiones continuas de insulina subcutánea [CSII o bomba de insulina] o una, dos veces o tres veces al día de inyecciones mixtas de insulina).



### Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI)<sup>37</sup>

Las siguientes recomendaciones son un extracto de la guía de evaluación de la tecnología NICE sobre la infusión continua de insulina subcutánea para el tratamiento de la diabetes mellitus.

La terapia continua de infusión subcutánea de insulina (ISCI o "bomba de insulina") se recomienda como una opción de tratamiento para adultos y niños mayores de 12 años con diabetes mellitus tipo 1 siempre que:

- Los intentos para alcanzar la meta en los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c) con inyecciones diarias múltiples (IDM) den como resultado que la persona experimente hipoglucemia incapacitante. Para el propósito de esta guía, la hipoglucemia discapacitante se define como la aparición repetida e impredecible de hipoglucemia que produce ansiedad persistente sobre la recurrencia y se asocia con un efecto adverso significativo sobre la calidad de vida.
- ó
- Los niveles de HbA1c se han mantenido altos (es decir, a 8.5% [69mmol/mol] o más) con la terapia de IDM (incluido, si corresponde, el uso de análogos de insulina de acción prolongada) a pesar de un alto nivel de cuidado.

La terapia ISCI se recomienda como una opción de tratamiento para niños menores de 12 años con diabetes mellitus tipo 1, siempre que:

- La terapia con IDM se considera impráctica o inapropiada, y
- Se esperaría que los niños con bombas de insulina se sometieran a un ensayo de terapia con IDM entre las edades de 12 y 18 años.

Se recomienda que la terapia de ICIS sea iniciada solo por un equipo de especialistas capacitados, que normalmente debería estar compuesto por un médico con un interés especial en terapia con bomba de insulina, una enfermera especialista en diabetes y un dietista. Los equipos de especialistas deben proporcionar programas de educación estructurados y consejos sobre dieta, estilo de vida y ejercicio apropiados para las personas que usan CSII.

Después de la iniciación en adultos y niños mayores de 12 años, la terapia con ICIS solo debe continuarse si resulta en una mejoría sostenida en el control glucémico, evidenciada por una disminución en los niveles de HbA1c, o una disminución sostenida en la tasa de episodios de hipoglucemia. Los objetivos apropiados para tales mejoras deben ser establecidos por el médico responsable, en discusión con la persona que recibe el tratamiento o su cuidador.

### Medicamentos orales

La metformina en combinación con insulina es adecuada para su uso solo dentro de estudios de investigación porque la eficacia de este tratamiento combinado en la mejora en el control de la glucosa en la sangre es incierta.

No ofrezca a los niños y jóvenes con diabetes tipo 1 acarbosa o sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida, glipizida, tolazamida o gliburida) en combinación con insulina

<sup>37</sup> Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus (2008) NICE technology appraisal guidance 151



porque pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia sin mejorar el control de la glucosa en sangre.

### **Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes**

Desde el diagnóstico ofrecer metformina de liberación estándar a niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 2.

**AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA) (2018)<sup>38</sup>**. Recomienda lo siguiente en cuanto al tratamiento farmacológico de la "Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 en niños y adolescentes":

#### **Diabetes Mellitus Tipo 1**

La mayoría de niños y adolescentes con diabetes tipo 1 deben ser tratados con regímenes intensivos ya sea vía inyecciones diarias múltiples de insulina (tres o más inyecciones por día de insulina prandial y una o dos inyecciones de insulina basal) o infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). (*Recomendación A*)

Todos los niños y adolescentes con diabetes tipo 1 deben controlarse los niveles de glucosa en sangre varias veces al día, incluso antes de la comida, antes de acostarse y según sea necesario para la seguridad en situaciones clínicas específicas como el ejercicio, la conducción o los síntomas de hipoglucemia. (*Recomendación B*)

Debe considerarse la monitorización continua de la glucosa en niños y adolescentes con diabetes tipo 1, ya sea que utilicen inyecciones o infusión subcutánea continua de insulina, como una herramienta adicional para ayudar a mejorar el control glucémico. Los beneficios de la monitorización continua de glucosa se correlacionan con la adherencia al uso continuo del dispositivo. (*Recomendación B*)

Los sistemas automáticos de administración de insulina mejoran el control glucémico y reducen la hipoglucemia en adolescentes y debe considerarse en adolescentes con diabetes tipo 1. (*Recomendación B*)

Se recomienda una A1C objetivo <7.5% (58mmol/mol) en todos los grupos de edad pediátricos. (*Recomendación E*)

**Table 12.1—Blood glucose and A1C goals for children and adolescents with type 1 diabetes**

Blood glucose goal range			
Before meals	Bedtime/overnight	A1C	Rationale
90–130 mg/dL (5.0–7.2 mmol/L)	90–150 mg/dL (5.0–8.3 mmol/L)	<7.5% (58 mmol/mol)	A lower goal (<7.0% [53 mmol/mol]) is reasonable if it can be achieved without excessive hypoglycemia
<b>Key concepts in setting glycemic goals:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Goals should be <i>individualized</i>, and lower goals may be reasonable based on a benefit-risk assessment.</li> <li>• Blood glucose goals should be modified in children with frequent hypoglycemia or hypoglycemia unawareness.</li> <li>• Postprandial blood glucose values should be measured when there is a discrepancy between preprandial blood glucose values and A1C levels and to assess preprandial insulin doses in those on basal-bolus or pump regimens.</li> </ul>			

<sup>38</sup> American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2018. Diabetes Care 2018 Jan; Volume 41, Supplement 1. <https://diabetesed.net/wp-content/uploads/2017/12/2018-ADA-Standards-of-Care.pdf>



## ***Diabetes Mellitus Tipo 2***

Iniciar terapia farmacológica, además de la terapia de estilo de vida, al momento del diagnóstico de la diabetes tipo 2. (*Recomendación A*)

En pacientes metabólicamente estables (A1C < 8.5% y asintomáticos), la metformina es el tratamiento farmacológico inicial de elección si la función renal es  $>30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ . (*Recomendación A*)

Los jóvenes con hiperglucemia marcada (glucosa en sangre  $\geq 250\text{mg}/\text{dL}$  [ $13,9\text{mmol}/\text{L}$ ], A1C  $\geq 8,5\%$  [ $69\text{mmol}/\text{mol}$ ]) sin cetoacidosis en el momento del diagnóstico que son sintomáticos con poliuria, polidipsia, nicturia y/o pérdida de peso deben tratarse inicialmente con insulina basal, mientras que la metformina es iniciada y ajustada a la dosis máxima tolerada para alcanzar el objetivo de A1C. (*Recomendación E*).

Cuando el objetivo de A1C ya no se alcanza con la monoterapia con metformina, o si se desarrollan efectos secundarios intolerables o contraindicaciones a la metformina, debe iniciarse la terapia con insulina basal. (*Recomendación E*)

En pacientes tratados inicialmente con insulina basal y metformina quienes cumplen los objetivos de glucosa basados en la monitorización de la glucemia domiciliaria, la insulina basal puede reducirse gradualmente en 2-6 semanas al disminuir la dosis de insulina en un 10-30% cada pocos días.

El uso de medicamentos no aprobados por la FDA para los jóvenes con diabetes tipo 2 no se recomienda fuera de los estudios investigación (*Recomendación B*)

Todos los jóvenes con diabetes tipo 2 y sus familias deberían recibir una educación integral sobre el autocontrol de la diabetes y apoyo específico para los jóvenes con diabetes tipo 2 y culturalmente competentes. (*Recomendación B*).

### **c. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (NACIONALES)**

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO – BREÑA (2015)**<sup>39</sup> de Perú, en su Guía de Práctica Clínica sobre "*Diagnóstico y Tratamiento del Niño y Adolescente con Diabetes mellitus*", recomienda lo siguiente:

La meta principal del tratamiento del paciente diabético es estabilizar su condición clínica metabólica e identificar los factores de riesgo modificables para prevenir complicaciones tempranas de la enfermedad.

El manejo del paciente diabético debe ser parte de un programa de atención interdisciplinario, con participación de un equipo de trabajo conformado por el médico endocrinólogo pediatra, la enfermera educadora en diabetes, la nutricionista, la psicóloga y asistente social.

El tratamiento farmacológico de la DM1 es la insulino terapia intensiva con una combinación de insulinas de acción intermedia o lenta (NPH o glargina) y rápida o ultrarápida (cristalina, lispro o glulisina) administradas por vía subcutánea. La insulina NPH se administra dos veces al día y la glargina una sola vez al día. La insulina de acción

<sup>39</sup> Instituto Nacional de Salud del Niño. Guía de Práctica Clínica sobre *Diagnóstico y Tratamiento del Niño y Adolescente con Diabetes mellitus*. Resolución Directoral N° 041-2015-INSN-DG. 2015





#### d. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

##### INSULINA GLULISINA:

El **National Horizon Scanning Centre (NHSC)**<sup>40</sup> realizó una evaluación de tecnología sanitaria en la que se incluyó un estudio en la que compararon insulina glulisina con la insulina lispro. Los investigadores concluyeron en base a esta información que el impacto potencial o previsto es especulativo y realizaron las siguientes precisiones:

*Para los pacientes:* Todavía no está claro en este momento si hay beneficios adicionales a largo plazo de la insulina glulisina.

*En cuanto a costos:* Cualquier posible ahorro relacionado con el control de glucosa es ligeramente mejor (resultado secundario) y sería a largo plazo.

#### VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

##### 7.1 INSULINA GLULISINA

###### a. META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMATICAS

En la búsqueda se encontró 01 revisión sistemática, en esta revisión sistemática de Siebenhofer (2006)<sup>41</sup> se incluyeron estudios en población adulta y pediátrica, sin embargo, ningún estudio con insulina glulisina en niños o en adolescentes.

###### b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

En la base de datos PubMed se encontraron 23 artículos, se descartaron 20 porque correspondían a revisiones de artículos, reporte de casos o se habrían realizado en población adulta. De los 3 estudios analizados, solo uno comparó insulina glulisina con insulina humana regular, este es un estudio farmacocinético que fue reportado en el informe de las características del producto de la FDA y la EMA mencionado también en este informe en el capítulo V. Los otros dos estudios compararon glulisina con lispro (Philotheou, 2011), y glulisina con aspart (Dzygalo, 2014) por lo que no fueron considerados en este informe.

En la base de datos de la Cochrane Library se encontraron 12 artículos, se descartaron 09 porque no respondían la pregunta clínica de interés y se analizaron 03 estudios que son los mismos que se encontraron en PubMed.

##### 7.2 INSULINA GLARGINA, INSULINA DETEMIR E INSULINA DEGLUDEC

###### a. META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMATICAS

**VARDI, M. ET AL (2007)**<sup>42</sup> realizaron una revisión sistemática Cochrane para evaluar los efectos de las preparaciones de insulina de acción prolongada comparada con la insulina de acción intermedia en pacientes adultos y niños con diabetes tipo 1. Veintitrés ensayos

<sup>40</sup> National Horizon Scanning Centre. Insulin glulisine (Apidra) for type 1 diabetes mellitus in adolescents and children. 2008

<sup>41</sup> Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003287. DOI: 10.1002/14651858.CD003287.pub4.

<sup>42</sup> Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD006297. DOI: 10.1002/14651858.CD006297.pub2.

controlados aleatorios fueron identificados. Tres de los ensayos incluyeron niños menores de 20 años (*Murphy 2003; Robertson 2007; Schober 2001*).

Los resultados reportados en los estudios en niños fueron: hemoglobina glicosilada, glucosa en sangre en ayunas y glucosa plasmática en ayunas, de acuerdo al siguiente cuadro:

**Comparison 6. Children- efficacy**

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Glycated haemoglobin	2		Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
1.1 Children	2	399	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.07 [-0.29, 0.15]
2 Fasting blood glucose	2		Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
2.1 Children	2	399	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.88 [-1.26, -0.51]
3 Fasting plasma glucose	1		Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
3.1 Children	1	50	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.40 [-0.00, 0.80]

La calidad de los estudios de *Murphy y Schober* fueron calificados como estudios con un alto riesgo de sesgo.

**THE CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH) (2008)<sup>43</sup>. *Long-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus: Meta-analyses of Clinical Outcomes – Update of CADTH Technology Report No. 92*<sup>44</sup>** publicó la actualización del informe de la tecnología CADTH N° 92 preparado por el Servicio Canadiense de Prescripción y Utilización de Medicamentos Óptimos (COMPUS), un servicio de la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH), en el cual señalan:

El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática y un meta-análisis de la eficacia clínica y la seguridad de los análogos de insulina de acción prolongada comparado con la insulina humana no modificada de acción prolongada e intermedia y los antidiabéticos orales, para el tratamiento de la diabetes tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional.

Se incluyeron un total de 26 artículos en la revisión más 32 artículos del informe de tecnología N° 92, en total 58 artículos para la actualización de la revisión. Estos 58 artículos representaron 52 ECA únicos, de estos, 32 incluyeron pacientes con diabetes tipo 1 (incluidas poblaciones pediátricas y adultas) y 20 incluyeron pacientes adultos con diabetes tipo 2. No se identificaron ECAs pertenecientes a análogos de insulina de acción prolongada en diabetes gestacional o diabetes pediátrica tipo 2. La duración del ensayo varió de cuatro a 52 semanas. La calidad general de la mayoría de los ECAs fue baja. Todos los estudios fueron de diseño abierto.

*Estudios en Diabetes mellitus tipo 1 – Población pediátrica*

Siete artículos, cada uno informando los resultados de un ECA único, fueron sobre pacientes pediátricos tipo 1. De los siete ECAs, un estudio incluyó pre-adolescentes (edad media 10,4 años), tres incluyó adolescentes (edad media de 13,2 a 14,8 años) y tres incluyeron niños y adolescentes (edad media de 11,7 a 11,9 años). Tres de los siete

<sup>43</sup> 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.

<sup>44</sup> Long-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus: Meta-analyses of Clinical Outcomes – Update of CADTH Technology Report No. 92. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2008.

estudios fueron artículos de texto completo y cuatro fueron resúmenes de conferencias. Tres estudios mencionaron el patrocinio industrial. Un ECA (Robertson, 2007) comparó IDet con NPH, tres compararon IGlar con NPH, dos con IGlar versus NPH o lenta y uno con la combinación de IGlar con lispro versus NPH con insulina humana (Murphy 2007). Hubo cuatro ensayos paralelos y tres ensayos cruzados. Los tamaños de muestra variaron entre 14 y 361. Se realizaron dos ensayos en EE.UU., uno en el Reino Unido, uno en Polonia, uno en Japón y dos fueron multinacionales. Cinco ECAs informaron la duración de la diabetes; la duración media varió entre 1,8 y 15 años.

### Resultados

#### a) Hemoglobina glicosilada

**Table 1: Summary of results of meta-analyses for comparison of long-acting insulin analogues versus NPH or lente insulin in pediatric type 1 DM – Overall results and subgroup analyses for mean A1c (%)**

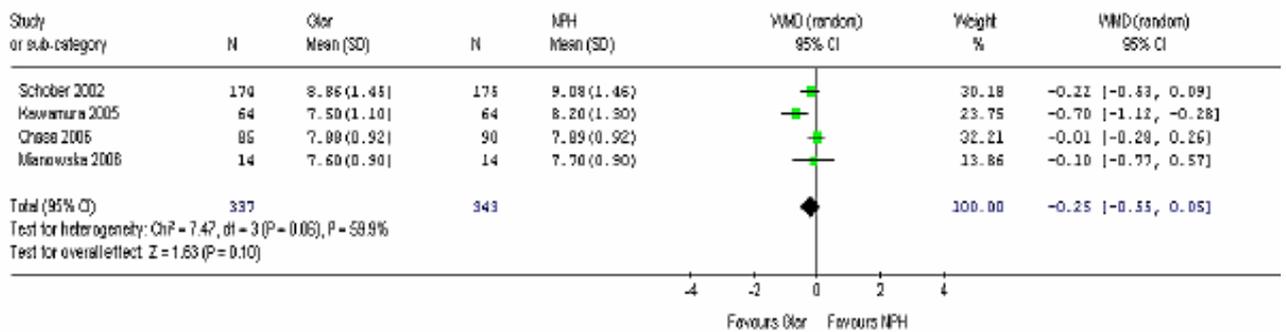
Comparison	Analysis	Number of RCTs	Sample Size	WMD (95% CI)* in A1c (%)	I <sup>2</sup> (%)
Glargine vs. NPH (with bolus insulin)	All RCTs	4	680	-0.25 (-0.55, 0.05)	61.8
	<i>Subgroup analysis</i>				
	Bolus=IAsp	1	128	-0.70 (-1.12, -0.28)	NA
	Bolus=ILis or HI	1	28	-0.10 (-0.77, 0.57)	NA
	Bolus=HI	1	349	-0.22 (-0.53, 0.09)	NA
	NPH or lente used in	1	175	-0.01 (-0.26, 0.24)	NA
Glargine+lispro vs. NPH+HI	All RCTs	1	50	-0.40 (-0.91, 0.11)	NA
Detemir vs. NPH (with aspart as co-therapy)	All RCTs	1	347	0.1 (-0.1, 0.3)	NA

\* Negative values indicate benefit with long-acting insulin analogue. A1c=glycosylated hemoglobin; CI=confidence interval; DM=diabetes mellitus; HI=human insulin; IAsp=insulin aspart; ILis=insulin lispro; NA=not applicable; NPH=neutral protamine Hagedorn; RCTs=randomized controlled trials; vs=versus; WMD=weighted mean difference.

#### Glargina versus NPH

En esta revisión, se identificaron cinco ECAs (Kawamura, 2005; Schober, 2002; Chase, 2006; White, 2006; Mianowska, 2006) que compararon IGlar con NPH, cuatro de los cuales informaron resultados de A1c. En general, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre IGlar y NPH (Figura 2) [DMP (IC 95%) = - 0.25% (-0.55, 0.05)]. El I<sup>2</sup> fue del 59,9% en éste meta-análisis. El estudio de Kawamura et al. informó el mayor efecto del tratamiento y fue el único estudio que demostró una diferencia estadísticamente significativa. Este estudio, que se llevó a cabo en una población japonesa, fue diferente a los otros tres en que utilizó aspart como insulina en bolus e incluyó sujetos de hasta 21 años de edad.

**Figure 2: Forest plot of all RCTs that examined the use of IGLar versus NPH for the treatment of type 1 DM in pediatric patients – A1c, weighted mean difference**



A1c=glycosylated hemoglobin; CI=confidence interval; DM=diabetes mellitus; IGLar/GLar=insulin glargine; NPH=neutral protamine Hagedorn; RCTs=randomized controlled trials; SD=standard deviation; WMD=weighted mean difference.

### *IGlar + lispro versus NPH + insulina humana*

Un estudio (Murphy, 2003) informó la diferencia de medias en A1c en el resultado [diferencia de medias [IC del 95%] = - 0,4% (-0,91, 0,11)].

### *IDet versus NPH*

Solo se identificó un ECA (Robertson, 2007) que comparó IDet con NPH (y IAsp como insulina en bolo en ambos brazos) [diferencia de medias (IC del 95%) = 0,10% (-0,1, 0,3)].

En resumen, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los análogos de insulina de acción prolongada y la insulina NPH en términos de A1c en niños o adolescentes con DM tipo 1.

### b) Glucosa plasmática posprandial de dos horas

Ningún estudio informó datos sobre este resultado.

### c) Hipoglucemia

### *IGlar versus NPH*

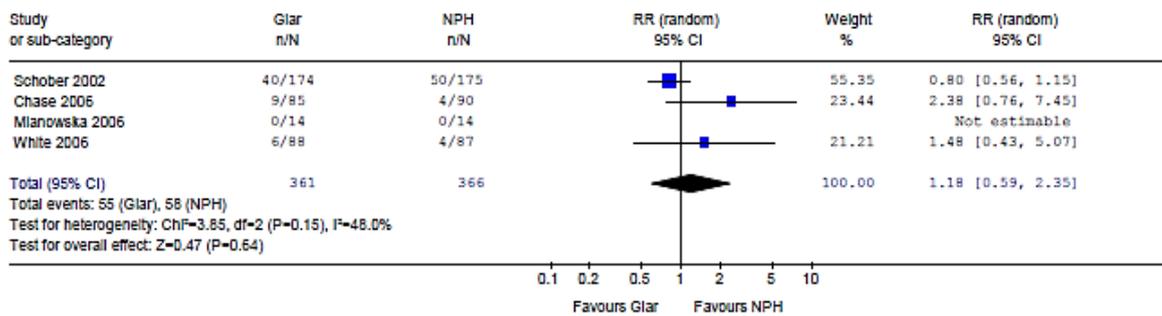
Cuatro ensayos (Schober, 2002; Chase, 2006; White, 2006; Mianowska, 2006) informaron datos sobre hipoglucemia grave, uno reportó hipoglucemia nocturna y tres reportaron hipoglucemia global. Los resultados del meta-análisis se informaron en la siguiente Tabla 2. No se observaron diferencias significativas en términos de RR (Figura 3) para hipoglucemia grave, nocturna y general (Figura 4). Los datos necesarios para calcular los RR no se informaron en los estudios.

**Table 2: Summary of results of meta-analyses for comparison of IGLar versus NPH for the treatment of pediatric type 1 DM – Hypoglycemia relative risks**

Type of Hypoglycemia	Analysis	No. of RCTs	Sample Size	RR* (95% CI)	I <sup>2</sup> (%)
Severe	All RCTs	4	727	1.18 (0.59, 2.35)	48
	<i>Subgroup analysis</i>				
	Bolus=ILis or HI	1	28	Not estimable	NA
	Bolus=HI	1	349	0.80 (0.56, 1.18)	NA
Nocturnal	NPH or lente used in control arm (Bolus=ILis)	2	350	1.91 (0.83, 4.42)	0
	All RCTs (Bolus=HI)	1	349	0.71 (0.43, 1.18)	NA
Overall	All RCTs	3	699	1.03 (0.86, 1.25)	18
	<i>Subgroup analysis</i>				
	Subgroup C (HI=bolus)	1	349	1.01 (0.90, 1.12)	NA
	NPH or lente used in control arm (Bolus=ILis)	2	350	1.23 (2.68, 2.23)	46.8

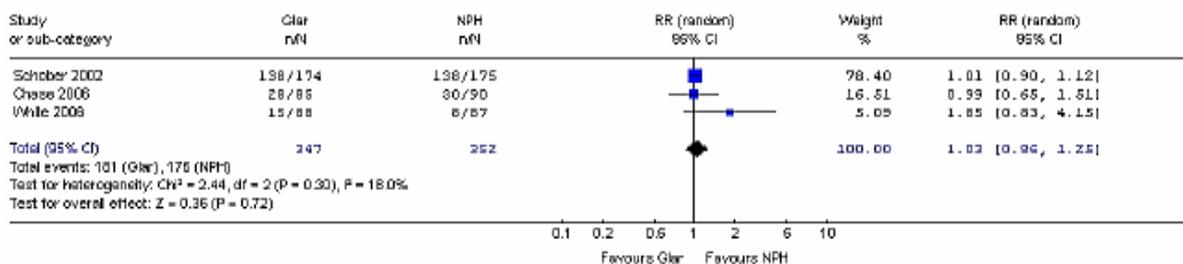
\* RRs less than 1 indicate benefit with analogue. CI=confidence interval; DM=diabetes mellitus; HI=human insulin; IGLar=insulin glargine; ILis=insulin lispro; NA=not applicable; NPH=neutral protamine Hagedorn; RCTs=randomized controlled trials; RR=relative risk.

**Figure 3: Forest plot of all RCTs that examined the use of IGLar versus NPH for the treatment of pediatric type 1 DM patients – Relative risk of severe hypoglycemia**



CI=confidence interval; DM=diabetes mellitus; Glar/IGLar=insulin glargine; NPH=neutral protamine Hagedorn; RCTs=randomized controlled trials; RR=relative risk.

**Figure 4: Forest plot of all RCTs that examined the use of IGLar versus NPH for the treatment of pediatric type 1 DM patients – Relative risk of overall hypoglycemia**



CI=confidence interval; DM=diabetes mellitus; Glar=insulin glargine; NPH=neutral protamine Hagedorn; RCTs=randomized controlled trials; RR=relative risk.

*IGlar + lispro versus NPH + insulina humana regular*

Los resultados de la hipoglucemia para este resultado se presentan en la Tabla 3. Un estudio (Murphy, 2003) incluyó hipoglucemia grave como resultado; sin embargo, no ocurrieron tales eventos, por lo tanto el RR no fue calculable. En el mismo ECA, el RR de la hipoglucemia nocturna fue estadísticamente no significativo [RR (IC 95%) = 0.57 (0.29, 1.12)], al igual que la razón de tasas. No se informaron datos sobre la hipoglucemia general.

**Table 3:** Summary of results for comparison of IGlar+lispro versus NPH+human insulin for the treatment of pediatric type 1 DM – Hypoglycemia relative risks and rate ratios

Type of Hypoglycemia	No. of RCTs	Sample Size	RR (95% CI)	Rate Ratio (95% CI)
Severe	1	50	Not estimable	NA
Nocturnal	1	50	0.57 (0.29, 1.12)	0.71 (0.44, 1.14)
Overall	0	NA	NA	NA

CI=confidence interval; DM=diabetes mellitus; IGlar=insulin glargine; NA=not applicable; NPH=neutral protamine Hagedorn; RCTs=randomized controlled trials; RR=relative risk.

*IDet versus NPH*

Solo se identificó un ECA (Robertson, 2007) que comparó IDet con NPH (y IAsp como insulina en bolus en ambos brazos). En la Tabla 4 se muestran los riesgos relativos y las proporciones de frecuencia para la hipoglucemia grave, la hipoglucemia nocturna y la hipoglucemia general. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo o la tasa de hipoglucemia grave; la IDet produjo efectos estadísticamente favorables en ambas medidas de la hipoglucemia nocturna. La tasa de índice para la hipoglucemia general no difirió entre los grupos comparados.

**Table 4:** Summary of results for comparison of IDet versus NPH (with aspart as bolus therapy) for the treatment of pediatric type 1 DM – Hypoglycemia relative risks and rate ratios

Type of Hypoglycemia	No. of RCTs	Sample Size	RR (95% CI)	Rate Ratio (95% CI)
Severe	1	347	0.80 (0.5, 1.28)	0.94 (0.68, 1.3)
Nocturnal	1	347	0.85 (0.77, 0.94)	0.77 (0.7, 0.84)
Overall	1	347	0.98 (0.94, 1.01)	0.89 (0.86, 0.93)

CI=confidence interval; DM=diabetes mellitus; IDet=insulin detemir; NPH=neutral protamine Hagedorn; RCTs=randomized controlled trials; RR=relative risk.

d) Índice de masa corporal

Un ECA informó que no hubo diferencias significativas en la media del IMC entre IGlar y NPH (Tabla 5). Otro ECA que comparó IDet y NPH informó la puntuación Z del índice de masa corporal. El IMC se estandarizó mediante las puntuaciones Z para comparar diferentes grupos de edad. Una puntuación Z positiva indica un nivel de IMC más alto en comparación con el promedio de la población para una edad determinada. La puntuación Z del IMC disminuyó ligeramente (0.15 – 0.08) con insulina detemir, pero aumentó con la insulina NPH (0.16 – 0.26) durante el estudio. Después de 26 semanas, la puntuación Z del IMC promedio fue menor con la insulina detemir (p<0,001).

En el ECA que comparó IGLar + lispro con NPH + HI, no se proporcionó información del IMC, pero se informó que no hubo diferencias en el peso corporal en el punto final entre los tratamientos.

**Table 5:** Summary of results for comparison of long-acting insulin analogues with NPH in pediatric type 1 DM – Mean BMI

Comparison	Bolus Insulin	No. of Trials	Sample Size	Mean Difference (95% CI)
IGlar vs. NPH	ILis or HI	1	28	0.2 (-0.03, 0.43) kg/m <sup>2</sup>
IDet vs. NPH	IAsp	1	347	-0.18 (-0.25, -0.11) (Z-score)

BMI=body mass Index; CI=confidence Interval; DM=diabetes mellitus; HI=human Insulin; IAsp=insulin aspart; IDet= insulin detemir; ILis=insulin lispro; IGLar=insulin glargine; NPH=neutral protamine Hagedorn; vs.=versus.

e) Cetoacidosis diabética

Dos ECAs informaron DKA para la comparación de IGLar versus NPH; se produjeron tasas de eventos muy bajas o nulas en uno o más brazos, por lo tanto, el RR no pudo estimarse con precisión. Otro ECA informó DKA para la comparación de IDet versus NPH. Una vez más, las tasas de eventos fueron muy bajas y no se observaron diferencias significativas. No se informaron datos de DKA para la comparación de IGLar + lispro con NPH + HI. Un resumen de RR para DKA se muestra en la Tabla 6.

**Table 6:** Summary of results for comparison of long-acting insulin analogues with NPH in pediatric type 1 DM – RR of diabetic ketoacidosis

Comparison	Bolus Insulin	Number of RCTs	Number of Patients	RR (95% CI)	I <sup>2</sup> (%)
IGlar vs. NPH	ILis or HI	2	376	3 (0.12, 73.13)	NA*
IDet vs. NPH	IAsp	1	347	0.99 (0.18, 5.33)	NA

\* One of the two studies had zero event rates in both treatment arms, therefore only one study contributed to the estimate of RR. DM=diabetes mellitus; HI=human Insulin; IAsp=insulin aspart; ILis=insulin lispro; IGLar=insulin glargine; IDet=insulin detemir; NA=not applicable; NPH=neutral protamine Hagedorn; RCTs=randomized controlled trials; RR=relative risk; vs.=versus.

f) Calidad de vida genérica o relacionada con la diabetes

Ningún ensayo informó datos de calidad de vida.

g) Satisfacción con el tratamiento de la diabetes

Ningún ensayo informó datos sobre la satisfacción del paciente.

h) Autocontrol del paciente

Ningún ensayo informó datos sobre el autocontrol del paciente.

i) Utilización de recursos

Ningún ensayo informó datos sobre la utilización de los recursos.

j) Complicaciones diabéticas a largo plazo

No se informaron datos sobre complicaciones diabéticas a largo plazo, como retinopatía, enfermedad cardiovascular o mortalidad.

Los autores concluyeron que la mayoría de los estudios de los análogos de insulina de acción prolongada fueron de mala calidad y no fueron diseñados para medir las diferencias en los resultados clínicamente importantes. No hay evidencia que IGLar ofrezca



beneficios sobre la insulina NPH en niños con DM tipo 1, aunque IDet puede tener beneficios en términos de reducción de la hipoglucemia nocturna.

Una limitación importante de los datos disponibles es que todos los estudios incluyeron pacientes de cinco años de edad o más, por lo tanto, faltan datos sobre niños en edad pre-escolar. Además, los estudios disponibles en IGLar e IDet informaron solo resultados clínicos; los datos sobre la calidad de vida, la preferencia de tratamiento, la satisfacción con el tratamiento y la utilización de los recursos de atención de la salud son insuficientes. Por lo tanto, se necesitan más estudios para cuantificar los posibles beneficios de los análogos de acción prolongada con respecto a estos resultados. También se requieren estudios para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo para evitar las complicaciones relacionadas con la diabetes.

**THE INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE (IQWiG) (2005)<sup>45</sup>** realizaron una investigación cuyo objetivo fue evaluar los beneficios del tratamiento a largo plazo con análogos de insulina de acción prolongada versus el tratamiento con insulina humana y comparar el beneficio de los análogos de insulina de acción prolongada entre sí en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. El enfoque de la evaluación fue sobre los resultados relevantes para el paciente.

### ***Estudios con niños y adolescentes***

#### *Resultados de la búsqueda*

Se identificaron un total de 5 estudios relevantes para los que se disponía de suficiente información transparente y que, por lo tanto, se incluyeron en la evaluación del beneficio.

En los 5 estudios, se comparó el tratamiento de un análogo de insulina de acción prolongada con el tratamiento con insulina humana, 2 de los cuales usaron insulina glargina y 3 usaron insulina detemir. Un total de 1300 niños y adolescentes fueron asignados al azar a grupos de tratamiento.

Los 5 estudios relevantes fueron patrocinados por el fabricante, y los reportes de estudios clínicos no publicados en todos los estudios fueron proporcionados por los fabricantes e incluidos en la evaluación. 2 de 3 estudios sobre insulina detemir no se publicaron, por lo que su evaluación se basó únicamente en los reportes de estudios clínicos.

Studie	relevant	Vollpublikation vorhanden*		Einschluss in den Bericht
		Publikation <sup>b</sup>	Studienbericht	
<b>Glargin vs. NPH-Insulin bei Kindern und Jugendlichen</b>				
3003	ja	ja: Schober 2002 [55]	ja	ja
4030	ja	ja: Chase 2008 [56], White 2009 [57]	ja	ja

<sup>45</sup> Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 1. IQWiG Reports - Commission No. A05-01. 2009. <https://www.iqwig.de>



<b>Detemir vs. NPH-Insulin bei Kindern und Jugendlichen</b>				
1379	ja	ja: Robertson 2007 [28]	ja	ja
1604	ja	nein	ja	ja
1689	ja	nein	ja	ja
<p>a: Wie in Abschnitt 4.1.6 definiert.</p> <p>b: Hierunter sind öffentlich zugängliche Vollpublikationen in Fachzeitschriften zu verstehen.</p> <p>c: Zum Zeitpunkt der Fertigstellung des vorliegenden Berichts lagen das Studienprotokoll, ein statistischer Report und die Ergebnistabellen vor.</p>				

### Diseño y calidad de los estudios relevantes

Los 5 estudios fueron de etiqueta abierta e investigaron el uso de análogos de insulina de acción prolongada (AIAP) administrados mediante inyección subcutánea una o dos veces al día. En algunos casos, los estudios difirieron enormemente en el régimen de terapia utilizado (por ejemplo, administración una o dos veces al día de insulina basal). Por lo tanto, la evaluación también se diferenció según el régimen terapéutico en la comparación de insulina glargina frente a insulina NPH (2 de 5 estudios). En los estudios de glargina se observó que no era posible optimizar la administración de insulina NPH (es decir, adaptarse a la situación individual), como se designa en la aprobación. Por lo tanto, los resultados apenas eran transferibles a la situación del tratamiento en Alemania.

La duración máxima del tratamiento en los estudios con niños y adolescentes fue de 52 semanas (un estudio sobre insulina detemir). Los otros estudios con niños y adolescentes duraron entre 24 semanas y 28 semanas.

Como todos los estudios eran de etiqueta abierta debido a la dificultad para cegar a los pacientes y tratar al personal, hubiera sido aconsejable introducir el cegamiento para la evaluación de los resultados o para la valoración de la dosis. Esto usualmente no se hizo. La falta de cegamiento condujo a un alto riesgo de sesgo en los resultados subjetivos para todos los estudios. Además, se evaluó que los dos estudios que comparaban la insulina glargina con la insulina NPH (3003, 4030) tenían "déficits importantes" debido a la aplicación inadecuada del principio ITT, por lo que generalmente había un alto riesgo de sesgo en sus resultados.

### Complicaciones tardías y mortalidad

Sobre la base de los estudios incluidos, no se pudieron extraer conclusiones sobre los efectos a largo plazo en el riesgo de complicaciones tardías relacionadas con la diabetes.

Como ninguno de los estudios se diseñó para investigar la mortalidad, se utilizaron las muertes registradas en la evaluación de seguridad para analizar el resultado "mortalidad por todas las causas". No hubo muertes en los estudios con niños y adolescentes.

En general, no hubo pruebas de una ventaja de los análogos de insulina con respecto a los resultados "mortalidad" y "complicaciones tardías relacionadas con la diabetes".



### Cambios en el fondo de ojo

No hubo pruebas de una ventaja de ninguna de las opciones de tratamiento investigadas con respecto a los cambios en el fondo de ojo o la visión. En general, los datos fueron inadecuados.

### Tratamiento hospitalario para pacientes hospitalizados por cualquier causa

Debido a la falta de datos, no hubo pruebas de la superioridad del efecto de la AIAP sobre la insulina NPH con respecto a la necesidad de un tratamiento hospitalario para pacientes hospitalizados.

### Hiper glucemia grave

En general, se observaron pocos eventos hiperglucémicos durante la evaluación de seguridad. Los datos no proporcionaron pruebas de una ventaja de una de las opciones de tratamiento con respecto a la hiperglucemia grave.

### Hipoglucemia junto con la disminución de la glucosa en sangre a largo plazo

Los datos sobre el valor de HbA1c y la hipoglucemia seria/grave se presentaron de manera suficientemente transparente en todos los estudios. Debido a la estrecha relación entre la hipoglucemia y el valor de HbA1c, las conclusiones sobre el beneficio de un agente se tomaron solo sobre la base de una evaluación conjunta de ambos resultados. La evaluación se llevó a cabo de la misma manera que para adultos.

### *Insulina glargina contra insulina NPH*

En la comparación de la insulina glargina con la insulina NPH, no hubo diferencias notables en la hipoglucemia grave (total, nocturna) o la hipoglucemia no grave (total, nocturna) en presencia de un descenso similar de la glucosa sanguínea a largo plazo. En general, cuando se evaluaron conjuntamente, no hubo pruebas de una ventaja de ninguna de las dos opciones de terapia.

### *Insulina detemir contra insulina NPH*

En la comparación de la insulina detemir con la insulina NPH, no hubo diferencias notables en la hipoglucemia grave (total, nocturna) o la hipoglucemia no grave (total, nocturna) en presencia de un descenso similar de la glucemia a largo plazo. Por lo tanto, no había pruebas de una ventaja de ninguna de las dos opciones de terapia.

### Calidad de vida relacionada con la salud

El efecto de los análogos de insulina de acción prolongada sobre la calidad de vida relacionada con la salud solo se investigó en un estudio (4030) que comparó insulina glargina versus insulina NPH en niños y adolescentes, que utilizó el Cuestionario de calidad de vida para la juventud (DQOLY).

### *Insulina glargina contra insulina NPH*

Se mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento para la dimensión "impacto de la enfermedad", en detrimento de la insulina glargina en comparación con la insulina NPH. Como el intervalo de confianza del 95% no estaba completamente por encima del límite de relevancia de 0.2, la relevancia de este efecto no pudo estimarse con certeza. Además, el efecto en este resultado informado por el paciente no fue lo suficientemente grande como para que no pudiera explicarse únicamente por el diseño de etiqueta abierta. No hubo diferencias estadísticamente



significativas entre los grupos de tratamiento para las otras dimensiones del DQOLY. En general, no hubo pruebas de una ventaja de la insulina NPH sobre la insulina glargina.

### Satisfacción con el tratamiento

Ninguno de los estudios incluidos evaluó la satisfacción con el tratamiento. Por lo tanto, no hubo pruebas de la ventaja de los análogos de insulina con respecto a la insulina NPH con respecto a este resultado.

### Otros eventos adversos

En general, no se identificó ningún estudio destinado a investigar la seguridad a largo plazo. Para estimar el riesgo de daño, se utilizaron los resultados en los siguientes resultados individuales: eventos adversos graves, interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos y reacciones en el lugar de la inyección. Además, se evaluó el cambio de peso a lo largo de la duración del estudio.

### *Insulina glargina contra insulina NPH*

Con respecto a los eventos adversos graves, interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos y reacciones en el sitio de la inyección, no hubo pruebas de superioridad o inferioridad de la insulina glargina en comparación con la insulina NPH en niños y adolescentes. Además, no hubo pruebas de una diferencia en el cambio de peso entre las dos opciones de terapia.

### *Insulina detemir contra insulina NPH*

Con respecto a los eventos adversos graves, las interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos y las reacciones en el lugar de la inyección, no hubo pruebas de un mayor riesgo de daño de ninguna de las dos opciones de tratamiento. Bajo insulina detemir hubo un menor aumento de peso, en promedio aprox.  $0.4\text{kg/m}^2$  (basado en la medición de IMC). La relevancia de este resultado no está clara.

### Análisis de subgrupos

El estudio 3003 que comparó la insulina glargina con la insulina NPH y el estudio 1689 que comparó la insulina detemir con la insulina NPH informaron los resultados en los subgrupos que fueron relevantes para el informe. Ninguno de los dos estudios permitió concluir que había una diferencia relevante en los efectos según los diferentes grupos de edad o sexo.

### Conclusiones de los autores

En general, el beneficio y el daño a largo plazo de la AIAP no se han investigado suficientemente. Solo uno de los estudios relevantes duró 24 meses, los otros solo duraron aproximadamente 6 a 12 meses. Además, una gran cantidad de los estudios que compararon los análogos de insulina con la insulina NPH solo pudieron utilizarse de forma limitada, ya que la insulina NPH no se había utilizado de manera óptima.

En los estudios con niños y adolescentes con Diabetes tipo 1, no hay evidencia de beneficios adicionales de la insulina glargina o insulina detemir en comparación con la insulina NPH. Hubo un menor aumento de peso con insulina detemir, en promedio aprox.  $0.4\text{kg/m}^2$  (basado en la medición de IMC). La relevancia de la diferencia no está clara.

Ningún estudio evaluó la insulina detemir frente a la insulina glargina en niños y adolescentes. Por lo tanto, no hay evidencia de beneficios adicionales de cualquiera de los análogos de insulina comparados entre sí.

**SINGH ET AL (2009)<sup>46</sup>** realizaron una revisión sistemática y meta-análisis para determinar la eficacia y seguridad de los análogos de insulina (de acción rápida y prolongada) comparada con las insulinas convencionales (NPH, lenta e Insulina humana regular) en pacientes adultos, niños y adolescentes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Con respecto al tratamiento con análogos de insulina de acción prolongada (glargina y detemir) en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 se incluyeron 6 estudios:

Insulina Glargina vs insulina NPH o lenta (niños y adolescentes): Mianowska, 2006; Chase, 2006; Kawamura, 2005; Schober, 2002.

Insulina glargina + insulina lispro vs insulina NPH + insulina humana regular (adolescentes): Murphy 2003.

Insulina detemir vs Insulina NPH (niños y adolescentes): Robertson, 2007.

La calidad metodológica de la mayoría de los ensayos se calificó como pobre (puntuación de Jadad 1 o 2). Ningún estudio fue doble ciego y rara vez se describió la ocultación de la asignación.

**Table 1:** Differences in glycemic control, as measured by hemoglobin A<sub>1c</sub>, between insulin analogues and other treatments in patients with type 1 diabetes mellitus

Treatment	No. of trials	Sample size	Hemoglobin A <sub>1c</sub> , weighted mean difference (95% CI), %	I <sup>2</sup> , %*
<i>Long-acting insulin analogues</i>				
Insulin glargine v. NPH insulin or insulin lente±§ (children and adolescents) <sup>100,101,121,134</sup>	4	680	-0.25 (-0.55 to 0.05)	61.8
Insulin glargine + Insulin lispro v. NPH Insulin + regular human Insulin (adolescents) <sup>96</sup>	1	50	-0.40 (-0.91 to 0.11)	NA
Insulin detemir v. NPH Insulin± (children and adolescents) <sup>97</sup>	1	347	0.10 (-0.10 to 0.30)	NA

Note: CI = confidence interval NA = not applicable NPH = neutral protamine Hagedorn

**Table 2:** Differences in risk or rate of severe and nocturnal hypoglycemia between insulin analogues and other treatments in patients with type 1 diabetes mellitus

Treatment	No. of trials	Sample size	Relative risk or rate ratio (95% CI)	I <sup>2</sup> , %*
<i>Long-acting insulin analogues</i>				
Insulin glargine v. NPH insulin or insulin lente±§ (children and adolescents)				
Severe hypoglycemia <sup>100,101,105,134</sup>	4	727	1.18 (0.59 to 2.35)**	48.0
Nocturnal hypoglycemia <sup>134</sup>	1	349	0.71 (0.43 to 1.18)**	NA
Insulin glargine + insulin lispro v. NPH insulin + regular human insulin (adolescents)				
Nocturnal hypoglycemia <sup>96</sup>	1	50	0.57 (0.29 to 1.12)**	NA
Insulin detemir v. NPH insulin± (children and adolescents)				
Severe hypoglycemia <sup>97</sup>	1	347	0.80 (0.50 to 1.28)**	NA
Nocturnal hypoglycemia <sup>97</sup>	1	347	0.85 (0.77 to 0.94)†**	NA

<sup>46</sup> Singh S R, 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): 385-397. [PMC free article: PMC2638025] [PubMed: 19221352]



No hay datos sobre la calidad de vida, la satisfacción del paciente, las complicaciones relacionadas con la diabetes o la muerte en ninguno de los estudios que compararon análogos de insulina con insulinas convencionales en niños y adolescentes. Además, no encontraron comparaciones intraclase para los análogos de insulina de acción rápida o prolongada.

Esta revisión sistemática fue realizada por investigadores del Canadian Optimal Servicio de prescripción y utilización de medicamentos (COMPUS), una dirección de la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH).

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

### a. META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMATICAS

**CADTH (2008)**<sup>47</sup> En éste meta-análisis se reportaron los siguientes eventos adversos (excluyendo la hipoglucemia):

Cinco (71%) ECAs informaron eventos adversos. Los efectos adversos más frecuentes en ambos grupos fueron reacciones en el sitio de inyección, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, faringitis, gastroenteritis y síntomas parecidos a la influenza. Las reacciones en el sitio de inyección fueron los únicos EA considerados relacionados con el tratamiento. Todas las reacciones en el sitio de inyección fueron leves o moderadas en severidad y reversibles.

**VARDI, M ET AL (2007)**<sup>48</sup> En esta revisión sistemática un estudio que evaluó la insulina detemir frente a NPH en niños describió una ganancia en el índice de masa corporal en el grupo NPH que fue estadísticamente mayor que en el grupo detemir (diferencia 0,18, IC del 95%: 0,1 a 0,26) (Robertson 2007).

## IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO y DATOS DE CONSUMO

Costo de la insulina glulisina e insulina humana:

Medicamento	Costo/Unidad <sup>49</sup> S/.
Insulina glulisina 100UI/mL inyectable x 10mL	47.50
Insulina humana (ADN recombinante) 100UI/mL inyectable x 10mL	22.50

Costo de los análogos de insulina de acción prolongada y la insulina NPH:

Medicamento	Costo/Unidad <sup>50</sup> S/.
Insulina glargina 100UI/mL inyectable x 10mL	92.50
Insulina detemir 100UI/mL inyectable	48.37
Insulina degludec 100UI/mL inyectable	114.19
Insulina isofana humana (NPH) (ADN recombinante) 100UI/mL inyectable x 10mL	10.85 – 32.00

<sup>47</sup> Long-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus: Meta-analyses of Clinical Outcomes – Update of CADTH Technology Report No. 92. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

<sup>48</sup> Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD006297. DOI: 10.1002/14651858.CD006297.pub2.

<sup>49</sup> Observatorio de disponibilidad. SISMED. [Accesado Mayo 2018] URL disponible en: <http://apps.salud.minsa.gob.pe/consolida/portalsismed/RepPrecioMedicamento.aspx>

<sup>50</sup> Observatorio de disponibilidad. SISMED. [Accesado Mayo 2018] URL disponible en: <http://apps.salud.minsa.gob.pe/consolida/portalsismed/RepPrecioMedicamento.aspx>

**X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO****a. AGENCIAS REGULADORAS**

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA <sup>51</sup>	EMA <sup>52</sup>
INSULINA GLULISINA	Está indicado para mejorar el control glicémico en adultos y niños con diabetes mellitus.	Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 6 años, cuando se precise tratamiento con insulina
INSULINA GLARGINA	Está indicado para administración subcutánea una vez al día a la hora de acostarse en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 o pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que requieren insulina basal (de acción prolongada) para el control de la hiperglucemia.	Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años.
INSULINA DETEMIR	Está indicado para administración subcutánea una o dos veces al día en el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus que requieren insulina basal (de acción prolongada) para el control de la hiperglucemia.	Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año en adelante.
INSULINA DEGLUDEC	Está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus a partir de 1 año de edad.	Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año.

La insulina glulisina está indicada en EE.UU. y Europa para la mejora del control glucémico en adultos, adolescentes y niños con diabetes. La información de prescripción de los EE.UU. y la EMA establece que no se han realizado estudios en niños con diabetes tipo 1 <4 años o pacientes pediátricos con diabetes tipo 2; el resumen de la EMA de las características del producto indica que el uso de insulina glulisina está restringido a pacientes ≤ 6 años. Se puede administrar por inyección subcutánea, CSII, o en los Estados Unidos, por infusión intravenosa (solo bajo supervisión médica).

**b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)**

Ninguna de las insulinas solicitadas se encuentra incluidas en la 20ava Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos<sup>53</sup> ni en la 6ta Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños<sup>54</sup>.

<sup>51</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). US prescribing information [online]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> [Accesado Febrero 2018].

<sup>52</sup> European Medicines Agency (EMA). EU summary of product characteristics [online]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/> [Accesado Febrero 2018].



### c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)<sup>55</sup> no se encuentran incluídas ninguna de las insulinas solicitadas, pero si la insulina isofana (NPH) y la insulina humana regular.

## XI. CONCLUSIONES

### Insulina glulisina

En base a la revisión y análisis de la información de la insulina glulisina comparado con la insulina regular humana no se han encontrado comparaciones directas (estudios cabeza a cabeza) en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 o 2, tan solo un pequeño estudio el cual investiga la farmacocinética de éstas en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. Asimismo, señalar que la información de la prescripción de los EE.UU. y la EMA establece que no se han realizado estudios en niños con diabetes tipo 1 <4 años o pacientes pediátricos con diabetes tipo 2.

Teniendo en cuenta lo antes señalado, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo al medicamento Insulina glulisina inyectable en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

### Insulina glargina y detemir

En base a la revisión y análisis de la información de las insulinas de acción prolongada (detemir y glargina) comparado con la insulina isofana NPH, éstas no han demostrado ser superiores en el control de la glucemia ni en la reducción de la hipoglucemia. Asimismo, señalar que la información de la prescripción de los EE.UU. y la EMA establece que no se han realizado estudios en pacientes pediátricos con diabetes tipo 2.

Teniendo en cuenta lo antes señalado, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo los medicamentos Insulina detemir o glargina inyectable en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

### Insulina degludec

En base a la revisión y análisis de la información las insulinas de acción ultra larga (degludec) se evidencia que no se han realizado comparaciones directas (estudios cabeza a cabeza) entre la insulina degludec y la insulina isofana NPH en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 o 2; razón por la cual el Equipo Técnico acuerda no incluirlo al medicamento Insulina degludec inyectable en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

<sup>53</sup> World Health Organization (WHO) WHO Model List of Essential Medicines - 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Enero 2018]; URL disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

<sup>54</sup> World Health Organization (WHO) WHO Model List of Essential Medicines for Children. 6th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Enero 2018]; URL disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

<sup>55</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Febrero 2018