

Lima, julio de 2020

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 0012-2020

Insulina basal análoga versus insulina basal humana para el manejo de diabetes en pacientes con tuberculosis



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Insulina basal humana versus insulina basal análoga para el manejo de diabetes en pacientes con tuberculosis

Ciudad de Lima / Perú / julio 2020

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Solari Zerpa
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD
PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado como parte de la búsqueda de evidencias para la “Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de pacientes adultos con tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus tipo 2”, desarrollada por la Unidad de Generación de Evidencias en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.

Autor

María Calderón¹

Revisores

Ericson Gutierrez¹

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Insulina basal humana versus insulina basal análoga para el manejo de diabetes en pacientes con tuberculosis. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, julio 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 012-2020.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN	10
II. OBJETIVO	14
III. MÉTODO	14
IV. RESULTADOS	16
V. CONCLUSIONES	20
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	21
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	21
VIII. FINANCIAMIENTO	21
IX. REFERENCIAS	21

MENSAJES CLAVE

- La diabetes no sólo aumenta el riesgo de TB, sino que aumenta la probabilidad de fracaso al tratamiento de TB, con un aumento significativamente en la mortalidad y en el riesgo a desarrollar tuberculosis recurrente. Del mismo modo, la tuberculosis puede complicar el manejo de la diabetes y empeorar el control glucémico. Ambas condiciones tienen un impacto económico y de salud sustancial tanto en las personas como en sus familias.
- Con respecto a la elección de los medicamentos para la DM en pacientes con TB, deben tenerse en cuenta las posibles interacciones entre medicamentos, especialmente con rifampicina que es un medicamento esencial en el tratamiento de tuberculosis y tiene metabolismo hepático, interfiriendo con algunos antidiabéticos. Entre las opciones de tratamiento se encuentra las insulinas basales que se dividen en insulinas humanas e insulina análogas humana
- El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados con políticas de cobertura de las insulinas basales humanas (NPH) en comparación a las insulinas basales análogas para el tratamiento de DM en pacientes con TB.
- No se encontraron estudios que evaluaran comparativamente tratamientos basados en insulina. Adicionalmente se incluyeron dos GPC. Ante la escasez de información acerca de nuestra pregunta de interés incluimos cuatro revisiones narrativas. No se encontraron ETS o evaluaciones económicas de la región.
- La evidencia con respecto al uso de tratamientos basados en insulina, específicamente comparando insulina basal versus análoga, es escasa. Se seleccionaron dos GPC que, si bien recomendaban el uso de esquemas basados en insulina, no hacían una diferenciación de una tecnología por sobre la otra. No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria ni evaluaciones económicas de la región.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – MINSA.

a. Cuadro clínico

La tuberculosis (TB) es infección causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. Cada año, 10 millones de personas tienen un nuevo diagnóstico de TB. A pesar de ser una enfermedad prevenible y curable, 1.5 millones de personas mueren de TB cada año, lo que la convierte en la principal causa de muerte infecciosa del mundo. La diabetes (DM) no sólo aumenta el riesgo de TB, sino que aumenta la probabilidad de fracaso al tratamiento de TB, con un aumento significativamente en la mortalidad y en el riesgo a desarrollar tuberculosis recurrente. Del mismo modo, la tuberculosis puede complicar el manejo de la diabetes y empeorar el control glucémico. Ambas condiciones tienen un impacto económico y de salud sustancial tanto en las personas como en sus familias.

b. Tecnología sanitaria

Las insulinas basales se dividen en insulinas humanas e insulina análogas humana

La insulina NPH (protamina neutra de Hagedorn), también conocida como insulina isofana o insulina humana, es una molécula insoluble de acción intermedia. Es la insulina basal más usada, ayuda a incrementar la recaptación de glucosa en el hígado, tejido adiposo y músculos, también promoviendo la síntesis de glucógeno hepático y el metabolismo de ácidos grasos para la síntesis de lipoproteínas

Las insulinas análogas se diseñaron para tratar de imitar fisiológicamente la secreción oscilatoria de insulina de las células beta del páncreas. El mecanismo de acción es el mismo que el de la insulina humana, inhibir la producción hepática de glucosa, estimula la captación de glucosa en tejidos periféricos y adicionalmente inhibe la lipólisis y proteólisis

OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca del uso de insulina basal humana versus insulina basal análoga para el manejo de diabetes en pacientes con tuberculosis. Además, compilaremos la evidencia y experiencia de su uso, así como otros documentos de políticas de cobertura.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE y EMBASE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de infectología y endocrinología, así como agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones económicas de la región.

RESULTADOS

No se encontraron estudios que evaluaran comparativamente tratamientos basados en insulina. Adicionalmente se incluyeron dos GPC. Ante la escasez de información acerca de nuestra pregunta de interés incluimos cuatro revisiones narrativas. No se encontraron ETS o evaluaciones económicas de la región.

En el año 2018 The Union (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) y la GPC para prevención, tratamiento y diagnóstico de tuberculosis publicada por el Ministerio de Salud Pública de Ecuador en 2018 coinciden en recomendar terapias basadas en insulina para el control de la DM al diagnóstico, sin embargo, no mencionan alguna preferencia basada en el tipo de insulina.

Se identificaron cuatro revisiones narrativas que tienen como objetivo guiar a la práctica clínica. Estos documentos (R. van Crevel 2018, Rusalmi 2010, Riza et al. 2014 y Niazi et al 2012) contemplan a la insulina como una opción de tratamiento sin realizar una clara comparación entre los diferentes tipos de insulinas.

CONCLUSIONES

La evidencia con respecto al uso de tratamientos basados en insulina, específicamente comparando insulina basal versus análoga, es escasa. Se seleccionaron dos GPC que, si bien recomendaban el uso de esquemas basados en insulina, no hacían una diferenciación de una tecnología por sobre la otra. No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria ni evaluaciones económicas de la región.

PALABRAS CLAVES: diabetes, tuberculosis, insulina análoga, humana

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Cuadro clínico

La tuberculosis (TB) es infección causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. Cada año, 10 millones de personas tienen un nuevo diagnóstico de TB. A pesar de ser una enfermedad prevenible y curable, 1.5 millones de personas mueren de TB cada año, lo que la convierte en la principal causa de muerte infecciosa del mundo. (1) La diabetes mellitus (DM) ha sido reconocida durante mucho tiempo como uno de los factores de riesgo clave para el desarrollo de TB y el número de personas que viven con diabetes casi se ha cuadruplicado desde 1980 a 422 millones de personas, principalmente en los países en desarrollo con la mayor carga de TB. En el último Informe Mundial de TB de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estimó que la diabetes causó que alrededor de 400,000 personas enfermaran de TB a nivel mundial en 2018. (2)

La diabetes no sólo aumenta el riesgo de TB, sino que aumenta la probabilidad de fracaso al tratamiento de TB, con un aumento significativamente en la mortalidad y en el riesgo a desarrollar tuberculosis recurrente. Del mismo modo, la tuberculosis puede complicar el manejo de la diabetes y empeorar el control glucémico. Ambas condiciones tienen un impacto económico y de salud sustancial tanto en las personas como en sus familias. Para abordar la carga de estas dos condiciones, la OMS lanzó el Marco de colaboración para la atención y el control de la tuberculosis y la diabetes en 2011, sin embargo, la adopción de sus recomendaciones ha sido lenta. (2-6)

Entre las estrategias descritas para abordar la problemática de TB-DM, se encuentra la detección temprana de DM en todo paciente diagnosticado con TB. (2) La prueba considerada el 'estándar de oro' para el diagnóstico de DM es la prueba oral de tolerancia a la glucosa. (7) Sin embargo, en la práctica, la glucosa plasmática en ayunas (GA) y la hemoglobina glucosilada (HbA1c) se usan con mayor frecuencia.

El screening para DM es recomendado para todos los pacientes con diagnóstico de TB según The Union (The international Union Against Tuberculosis and Lung Disease) en asociación con la Fundación Mundial de Diabetes en su guía de práctica clínica. Además, en zonas con alta prevalencia de TB (>100 por 100 000 habitantes) se debe hacer screening para TB en personas recientemente diagnosticadas con DM. Por su parte, las normativas peruanas han establecido que todo paciente con nuevo diagnóstico de TB debe ser evaluado con pruebas

de base entre las que se encuentra la glucosa en ayunas para la detección de DM. (8-11) Sin embargo, se ha evaluado la HbA1c como una alternativa por no necesitar ayuno. (9-11)

Con respecto a la elección de los medicamentos para la diabetes, deben tenerse en cuenta las posibles interacciones entre medicamentos, especialmente con rifampicina que es un medicamento esencial en el tratamiento de tuberculosis y tiene metabolismo hepático, interfiriendo con algunos antidiabéticos. (12) Varios otros factores determinan la elección de los medicamentos utilizados en pacientes con tuberculosis, como la disponibilidad, el costo, la facilidad de administración y la seguridad. (12) Entre las opciones de tratamiento se encuentran los antidiabéticos orales (ADO) como las biguanidas (metformina), meglitinidas e inhibidores de la alfa glucosidasa, y, por otro lado, la insulina. Estos medicamentos pueden usarse como monoterapia o en combinaciones. (12-14)

Es importante recalcar que, en el caso de la insulina, la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), y la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) coinciden en su uso para DM en casos clínicos severos. (13, 15, 16) Sin embargo, se postula que podría existir un comportamiento distinto en pacientes con TB. Existen diversos tipos de insulinas disponibles, de las cuales las basales son las que producen menor hipoglicemia ya que generalmente no tienen picos de acción y su acción prolongada podría ayudar a controlar los niveles de glucosa en el paciente. (13, 17, 18)

1.2 Descripción de la tecnología

Las insulinas basales se dividen en insulinas humanas e insulina análogas.

La insulina NPH (protamina neutra de Hagedorn), también conocida como insulina isofana o insulina humana, es una molécula insoluble de acción intermedia, creada por primera vez en 1946. Fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos como Humulin N en 1984, para el uso de niños y adultos con Diabetes Tipo 1, Tipo 2 y diabetes gestacional. (19, 20) Es la insulina basal más usada, ayuda a incrementar la recaptación de glucosa en el hígado, tejido adiposo y músculos, también promoviendo la síntesis de glucógeno hepático y el metabolismo de ácidos grasos para la síntesis de lipoproteínas. En los músculos promueve la síntesis de glucógeno y proteínas. En el tejido adiposo ayuda con la síntesis de triglicéridos y regula la lipólisis a través de la inhibición de la hidrólisis de triglicéridos. A nivel celular, permeabiliza la membrana para iones como potasio, magnesio y fósforo incrementando su reabsorción celular. El tratamiento es individualizado y la dosis debe ser titulada en días o semanas. Se metaboliza principalmente en el hígado y tiene

excreción urinaria. Su inicio de acción empieza en 1 a 3 horas, y su duración total es de 14 a 24 horas. La vía de administración es subcutánea. Su mayor efecto adverso es la hipoglicemia, además también puede causar ganancia de peso, edema periférico, hipokalemia y lipodistrofia. Su ventaja por sobre las insulinas análogas es su reducido costo. (21)

Por otra parte, las insulinas análogas se diseñaron para tratar de imitar fisiológicamente la secreción oscilatoria de insulina de las células beta del páncreas. En estados basales la insulina se secreta de forma pulsátil en oscilaciones rápidas de 8 a 15 minutos. Las insulinas análogas surgen gracias a técnicas de ADN recombinante con mayor eficiencia clínica, mediante sustitución, adición, inversión de aminoácidos o adición de ácidos grasos en su estructura química. (22) La insulina glargina fue la primera insulina análoga de 24 horas que ingresó al mercado. Aprobada por la FDA y por la EMA en el año 2000. (19, 20) El mecanismo de acción es el mismo que el de la insulina humana, inhibir la producción hepática de glucosa, estimula la captación de glucosa en tejidos periféricos y adicionalmente inhibe la lipólisis y proteólisis. Se utiliza de manera subcutánea con dosis de inicio recomendada de 10 unidades o 0.2 unidades/kg una vez por día con ajustes según sea necesario. (18) La insulina detemir 100 U/mL, es otra insulina análoga de primera generación, con similares características a la glargina, ambos no tienen un pico de acción, su inicio de acción es entre 1-2 horas de la aplicación con duración hasta las 20-24 horas. Recientes insulinas basales análogas incluyen a la degludec de 100 o 200 U/mL que proveen de ciertas ventajas con respecto a las otras análogas como menor riesgo de hipoglicemia. Degludec tiene un inicio de acción en las 2 a 4 primeras horas, su pico de acción esta entre las 12 a 24 horas y su duración es de 36 a 48 horas. (23, 24)

A continuación, se presenta una tabla con las principales marcas de insulina y sus respectivas aprobaciones por FDA, EMA y DIGEMID

Tabla 1: Tipos de Insulina basales, acción y aprobación por la FDA, EMA Y DIGEMID

Acción	Insulina	Inicio de acción	Eficacia máxima	Efecto clínico	Aprobación por la FDA	Aprobación por la EMA	Registros Sanitarios en Perú por DIGEMID
Intermedia	NPH	2-4 h	6-10 h	18-20 h	1982	No se encuentra información	5 como Humulin N, Novolin N, Wosulin N
Mezcla de Insulina de acción corta e intermedia	70% isofana y 30% acción corta (regular)	Según las insulinas contenidas	Según las insulinas contenidas	24 h	1989	2002 como Mixtard	2 como Humulin 70/30 y Wosulin 70/30
	25% insulina lispro y 75% suspensión de protamina	10 - 15 min	1-8 h	18 h	1999	1996	1 como Humalog Mix 25
	50% insulina lispro con suspensión de protamine y 50% insulina lispro	<15 min	30-90 min	24 h	1999	1996	1 como Humalog Mix 50
Prolongada (análogos)	Glargina	1-2 h	No tiene pico de acción	24 h	2000	2000	5 como Glaritus, Lantus, Toujeo, Basaglar
	Detemir	1-2 h	No tiene pico de acción	20 h	2005	2004	1 como Levemir
	Ultralenta (degludec)	4-8 h	12-24 h	36-48 h	2015	2013	1 como Tresiba

FDA: Food & Drug Administration, EMA: European Medicines Agency, DIGEMID: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.

En el presente documento evaluaremos a las insulinas basales humanas en comparación a las insulinas basales análogas para el tratamiento de DM en pacientes con TB.

II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados con políticas de cobertura de la insulinas basales humanas (NPH) en comparación a las insulinas basales análogas para el tratamiento de DM en pacientes con TB.

III. MÉTODO

3.1 Formulación de pregunta PICO

Formulación de pregunta PICO

Se presenta la pregunta de investigación en la tabla 1

Tabla 1: Pregunta PICO

Población	Personas con diagnóstico de tuberculosis
Intervención	Insulina basal humana (NPH)
Comparador	Insulina basal análoga
Outcome/Desenlace	<ul style="list-style-type: none">❖ Precisión diagnóstica para la detección de diabetes: incluyendo sensibilidad y especificidad.❖ Aplicabilidad❖ Costos
Diseño de estudio	<ul style="list-style-type: none">❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs)❖ Estudios observacionales comparativos y no comparativos❖ Revisiones Sistemáticas (RS)❖ Estudios de calidad de vida comparativos❖ Guías de Práctica Clínica (GPC)❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región

3.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE y EMBASE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de infectología y endocrinología, así como agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones económicas de la región.

La fecha de búsqueda se realizó hasta 18 de mayo del 2020 y sólo se recabaron estudios en español e inglés.

Las estrategias de búsqueda detalladas se describen a continuación en la **Anexo 1**

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

3.3 Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de medicamentos se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects)(20). Si bien la búsqueda de ETS y GPC no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a

documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo al tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo a la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y meta-análisis. (25, 26)

3.4 Extracción de datos

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

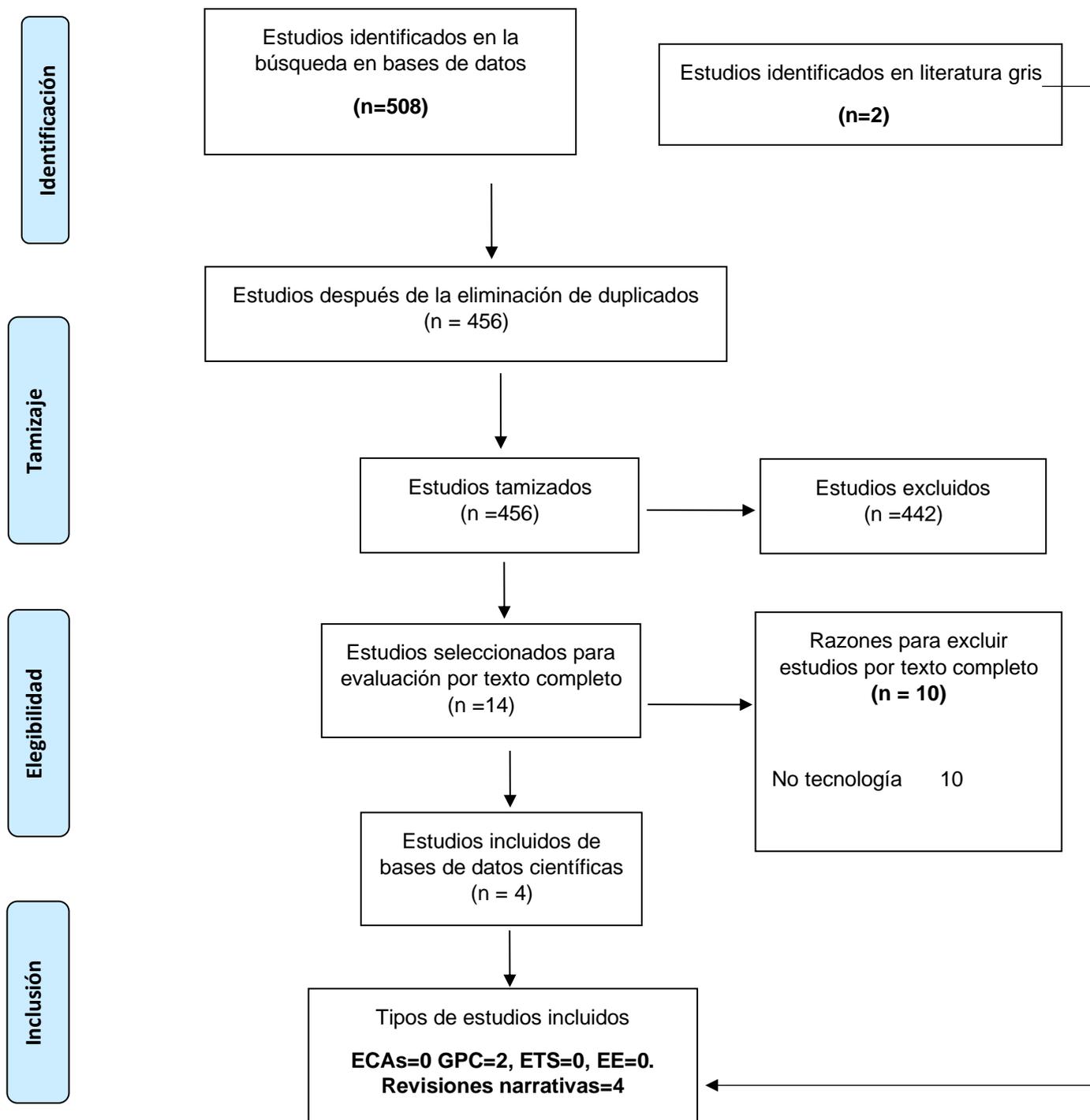
3.5 Evaluación de calidad metodológica

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews). (27) Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.

IV. RESULTADOS

No se encontraron estudios que evaluaran comparativamente tratamientos basados en insulina, específicamente de insulina basal vs análoga. Adicionalmente se incluyeron dos GPC. Ante la escasez de información acerca de nuestra pregunta de interés incluimos cuatro revisiones narrativas complementariamente. No se encontraron ETS o evaluaciones económicas de la región. **(Gráfico 1)**

Gráfico 1: Flujograma PRISMA de selección



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

4.1 Estudios comparativos.

No se encontraron estudios de eficacia y seguridad que comparen esquemas basados en insulina

4.2 Guías de práctica clínica

En el año 2018 The Union (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) publicó una guía para el manejo de DM-TB. En este documento se recomienda un manejo integral entre especialistas de ambas enfermedades, donde para el tratamiento se debe evitar el uso de derivados de las sulfonilureas, implementar una dieta y estilo de vida adecuados, además del uso de metformina e insulina sin dar preferencia de una por sobre la otra, ya que estas últimas dos tienen poca interacción con los medicamentos antituberculosos. La duración del tratamiento no debe extenderse por más de 6 meses ya que no se encuentra suficiente evidencia para esta extensión. No se mencionan especificaciones para el uso de insulina. (28)

La GPC para prevención, tratamiento y diagnóstico de tuberculosis publicada por el Ministerio de Salud Pública de Ecuador en 2018, recomienda evaluar el riesgo para DM a todo paciente afectado con TB mediante el cuestionario FINDRISC y de ameritar, realizar tamizaje de la glucemia. Al diagnóstico, se recomiendan terapias basadas en insulina para el control de la DM (Evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas). Los hipoglucemiantes orales no están contraindicados, pero se podrían requerir dosis mayores de estos porque el uso de ciertos medicamentos antituberculosos de segunda línea podría dificultar el control de los niveles de insulina o potenciar efectos adversos de los fármacos antituberculosos. Además, se recomienda la participación del médico internista o endocrinólogo en todo el proceso de tratamiento del paciente diabético con TB, debido a que tiene un riesgo de responder pobremente al tratamiento. (29)

Guías para el manejo de TB del Ministerio de Salud del Perú y otras instituciones reconocidas a nivel mundial como la Agencia de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés National Institute for Clinical Excellence) del Reino Unido y la Asociación Americana del Torax, toman en cuenta la importancia de la detección y tratamiento multidisciplinario en los pacientes con TB y DM, sin embargo, no hacen recomendaciones específicas acerca del tratamiento antidiabético. (8, 28, 30)

4.3 Estudios complementarios: revisiones narrativas

Se identificaron cuatro revisiones narrativas que tienen como objetivo guiar a la práctica clínica. Sin embargo, no se pueden considerar GPC por sí mismas. Debido a la escasez de información acerca de nuestra tecnología de interés, incluiremos esta información como complemento.

R. van Crevel et al publicó en el 2018 una revisión sobre el tratamiento conjunto de DM-TB. Se menciona que el tratamiento debe ser monitorizado de cerca en estos pacientes en comparación a los que sólo tienen TB, debido al mayor riesgo de toxicidad, efectos adversos, interacciones medicamentosas y necesidad de ajuste de la dosis o régimen. El tratamiento de estos pacientes consiste en consejería de estilo de vida, medicamentos antidiabéticos, reducción de riesgo cardiovascular y sus complicaciones. Mencionan que si bien es debatido que la insulina sea considerada como medicamento de elección; hay situaciones que complicarían su uso como son las condiciones del establecimiento en que se maneje, por lo cual se mantiene a la insulina como tercera opción, después de los ADO, a excepción de pacientes hospitalizados o que ya estuvieron usando insulina antes del diagnóstico de TB. La insulina estaría indicada en casos de hiperglicemia severa (por ejemplo: HbA1c >10% o glucosa sanguínea >18 mmol/l. Aunque tiene eficacia ilimitada, también es más costosa, requiere refrigeración e inyecciones SC con monitoreo constante personal y riesgo de hipoglicemia. No menciona preferencia por algún tipo de insulinas para el tratamiento. (31)

Riza et al, publicó en el 2014 una guía clínica europea para manejo de DM y TB en el 2014. Si bien este documento no es una GPC se considera una guía para los lineamientos de los pacientes con DM y TB. En el caso específico de la insulina, se menciona que se ha sugerido su uso como tratamiento de primera línea, en guías nacionales como la de Indonesia (recomendación basada en Niazi et al que se presentará en el siguiente párrafo) incluso sin evidencia robusta que apoye esta opción. La insulina no es metabolizada, por lo cual no tiene interacciones farmacocinéticas con rifampicina (base del tratamiento para TB) u otros medicamentos antituberculosos. Sin embargo, tendría problemas técnicos sobre todo en lugares con pocos recursos, ya que tiene un mayor costo, menor disponibilidad, dificultad para almacenamiento y dificultad para su administración. No refieren diferencias entre los tipos de insulinas. (12)

Una revisión hecha por Niazi, A. en el 2012, menciona el uso de primera línea con insulina para el manejo de DM-TB, usando un régimen de bolo de insulinas basales o insulina mixta. La Asociación Americana de Endocrinólogos clínicos recomiendan usar las insulinas modernas o análogas, ya que su acción es más predecible y causa menor hipoglicemia. No

se recomienda el uso de insulinas humanas tradicionales. Se menciona que los requerimientos para uso de insulina serán altos al inicio del tratamiento, pero cuando la glucotoxicidad sea corregida y la infección controlada, la dosis tenderá a bajar. Los análogos de acción rápida como la insulina aspart podrían disminuir el riesgo de cetonuria y también serían útiles para pacientes críticos. De acuerdo a este documento: las razones para el uso de terapia exógena de insulina serían las siguientes infección tuberculosa severa, pérdida de tejido y función del páncreas (deficiencia pancreática endocrina, pancreatitis tuberculosa), requerimiento alto de calorías con dieta rica en proteínas (necesidad de efecto anabólico), interacciones con los medicamentos antituberculosos tratados con ADO, enfermedad hepática asociada en la cual no se pueda usar ADO.(14)

En el año 2010 Ruslami et al publicó una revisión de la literatura sobre DM y TB en Indonesia. Con respecto al tratamiento se menciona que la evidencia es limitada. Se incluyen como opciones a los ADO como sulfonilureas, metiglinidas, tiazolidinedionas (TZD), y biguanidas como la metformina. El otro medicamento considerado para el tratamiento es la insulina, mencionando que tendría mayor seguridad ya que su metabolismo no tendría alguna interacción con rifampicina e isoniazida. Si bien se menciona el tratamiento con insulina, no se realiza un análisis de nuestros comparadores de interés. (32)

4.4 Evaluación de tecnologías sanitaria

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria que evaluaran la tecnología de interés.

4.5 Evaluaciones económicas de Perú

No se encontraron evaluaciones económicas de la región que evaluaran la tecnología de interés.

4.6 Valoración del riesgo de sesgo

No se encontraron ensayos clínicos ni revisiones sistemáticas de ECAs que evaluaran la tecnología de interés.

V. CONCLUSIONES

La evidencia con respecto al uso de tratamientos basados en insulina, específicamente comparando insulina basal versus análoga, es escasa. Se seleccionaron dos GPC que, si bien recomendaban el uso de esquemas basados en insulina, no hacían una diferenciación de una

Insulina basal humana versus insulina basal análoga para el manejo de diabetes en pacientes con tuberculosis Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 012-2020

tecnología por sobre la otra. No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria ni evaluaciones económicas de la región.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

MC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, MC seleccionó los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactaron la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensuados con el equipo de UNAGESP. EG revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Tuberculosis Geneva: Organización mundial de la Salud; 2020 [Available from: https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1].
2. Lin Y, Harries AD, Kumar AMV, Critchley JA, van Crevel R, Owiti P, et al. Tackling diabetes mellitus and tuberculosis: a new Union guide on the management of diabetes-tuberculosis. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2019;23(7):771-2.
3. Alisjahbana B, van Crevel R, Sahiratmadja E, den Heijer M, Maya A, Istriana E, et al. Diabetes mellitus is strongly associated with tuberculosis in Indonesia. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2006;10(6):696-700.

4. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2017;12(11):e0187967.
5. Faurholt-Jepsen D, Range N, PrayGod G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG, et al. Diabetes is a strong predictor of mortality during tuberculosis treatment: a prospective cohort study among tuberculosis patients from Mwanza, Tanzania. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2013;18(7):822-9.
6. Tok PSK, Liew SM, Wong LP, Razali A, Loganathan T, Chinna K, et al. Determinants of unsuccessful treatment outcomes and mortality among tuberculosis patients in Malaysia: A registry-based cohort study. *PLoS one*. 2020;15(4):e0231986.
7. Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, Mokubo A, Asahina T, Hosokawa K, et al. Usefulness of stable HbA1c for supportive marker to diagnose diabetes mellitus in Japanese subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2001;53(1):41-5.
8. Modificatoria de la NTS N 104 MINSA/DGSP V.01. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las personas afectadas por tuberculosis. Aprobada por RM N752-2018/MINSA. Perú: Ministerio de Salud; 2018 [cited 2020 16 de Mayo]. Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20190404114640.PDF>.
9. Cummings ST, Fraser CG. Variability of capillary plasma glucose in healthy individuals in repeated 75 g oral glucose tolerance tests. *Annals of clinical biochemistry*. 1988;25 (Pt 6):634-7.
10. Mooy JM, Grootenhuis PA, de Vries H, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM, et al. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 1996;39(3):298-305.
11. Sherwin RS. Limitations of the oral glucose tolerance test in diagnosis of early diabetes. *Primary care*. 1977;4(2):255-66.
12. Riza AL, Pearson F, Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, van de Vijver S, Panduru NM, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(9):740-53.
13. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes care*. 2020;43(Supplement 1):S98.
14. Niazi AK, Kalra S. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control. *J Diabetes Metab Disord*. 2012;11(1):28-.
15. Diagnóstico y tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2018. Available from: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/718GER.pdf>.
16. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia: La revista de la ALAD; 2019.
17. Ayala P, Calvo C, Herrada M, López Fiallo M, Tezanos R. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus. *Offarm*.
18. Hedrington MS, Pulliam L, Davis SN. Basal insulin treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13 Suppl 1(Suppl 1):S33-S42.
19. FDA Approved Drugs [cited 2020 May 16th]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020357>.
20. Medicines Europe: European Medicines Agency; 2020 [cited 2020 17 de Mayo]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
21. Saleem; F, Sharma A. NPH Insulin. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing: StatPearls [Internet]; 2020 [cited 2020 17 de Mayo]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549860/>.

22. Bejarano-Roncancio JJ, Almarza-Labarca JC, Veloza-Naranjos AL. Análogos de insulina: relevancia clínica y perspectivas futuras %J Revista de la Facultad de Medicina. 2012;60:333-41.
23. Perreault L, Vincent L, Neumiller JJ, Santos-Cavaola T. Initiation and Titration of Basal Insulin in Primary Care: Barriers and Practical Solutions. Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM. 2019;32(3):431-47.
24. Reyes Sanamé FA, Pérez Álvarez ML, Alfonso Figueredo E, Ramírez Estupiñan M, Jiménez Rizo Y. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2 %J Correo Científico Médico. 2016;20:98-121.
25. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS medicine. 2009;6(7):e1000100.
26. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS medicine. 2009;6(7):e1000097.
27. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ (Clinical research ed). 2017;358:j4008.
28. Internal Clinical Guidelines T. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Tuberculosis: Prevention, Diagnosis, Management and Service Organisation. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) 2016 National Institute for Health and Care Excellence.; 2016.
29. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis Guía de Práctica Clínica. Quito - Ecuador: Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Ecuador: Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2018 [cited 2020 16 de Mayo]. Available from: https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=vigilancia-sanitaria-y-atencion-de-las-enfermedades&alias=708-guia-practica-clinica-prevencion-diagnostico-tratamiento-y-control-de-la-tuberculosis-2018&Itemid=599.
30. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2017;64(2):111-5.
31. van Crevel R, Koesoemadinata R, Hill PC, Harries AD. Clinical management of combined tuberculosis and diabetes. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2018;22(12):1404-10.
32. Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B, van der Ven AJ, van Crevel R. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. Tropical medicine & international health : TM & IH. 2010;15(11):1289-99.

Anexo 1: Estrategias de búsqueda

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultado
Pubmed/ MEDLINE	((diabetes[MeSH Major Topic] OR diabetes[tiab] OR "diabetes mellitus"[tiab]) AND (tuberculosis[MeSH Major Topic] OR tuberculosis[tiab]) AND (insulin OR insulin[tiab]))	306
LILACS/ IBECs	tw:((mh:"diabetes mellitus" OR "diabetes") AND (tuberculosis OR mh:tuberculosis)) AND (db:"LILACS")	200
Cochrane Library	"tuberculosis" in Title Abstract Keyword AND "diabetes" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	2