



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Análogos de la insulina y su relación con cáncer: Revisión Sistemática

Alix Yojana Ardila Muñoz

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Cali, Colombia
2014

Análogos de la insulina y su relación con cáncer: Revisión Sistemática

Alix Yojana Ardila Muñoz

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Ciencias Farmacéuticas

Director:

Claudio Gómez Alegría, Dr Sc.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia

Cali, Colombia

2014

Agradecimientos

Gracias a Dios por la oportunidad de vivir y a mi familia por llenar cada momento de dulzura, apoyo, alegría y comprensión.

Gracias al Dr. Claudio Gómez, profesor asociado Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional, por sus enseñanzas; gracias por el tiempo dedicado a transmitir conceptos.

A Juan Pablo, gracias por el apoyo y la solidaridad.

Contenido

Pág.

Lista de figuras

Lista de tablas

Resumen

Abstract

Planteamiento del problema.....	1
Objetivos.....	1
1.1 Objetivo General.....	1
1.2 Objetivos Específicos.....	1
Marco Teórico.....	5
1.1 Revisión Sistemática	5
1.2 Insulina y su fisiología.....	6
1.3 Mecanismo de acción de la insulina.....	9
1.4 Análogos de Insulina	13
1.4.1 Análogos de Insulina de larga duración.....	13
1.4.2 Análogos de Insulina de corta duración.....	15
1.5 Similitud entre el receptor de insulina y el receptor IGF-1. Receptores híbridos.....	16
1.6 Efecto mitogénico de la insulina y sus análogos	18
1.7 Cáncer.....	20
Metodología.....	27
2.1 Protocolo de Revisión.....	27
2.1.1 Pregunta de Revisión	27
2.1.2 Tipo de Estudio	27
2.1.3 Criterios de inclusión/exclusión para la selección de los estudios.....	28
▪ Tipos de estudio.....	28
▪ Tipos de participantes	29
▪ Tipos de exposición	29
▪ Tipo de medida resultado.....	29
2.1.4 Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios.....	30
▪ Búsqueda de términos relacionados con la pregunta de revisión	30
▪ Selección de palabras clave.....	32
▪ Buscadores y construcción de estrategia de acuerdo al buscador	32
2.1.5 Selección de estudios.....	35
2.1.6 Extracción y manejo de datos.....	35

2.1.7 Identificación de estudios falsos o retirados, errores de imprenta y comentarios.....	37
2.1.8 Frecuencia de actualización	37
2.1.9 Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios.....	37
2.1.10 Tratamiento estadístico	39
2.1.11 Evaluación de heterogeneidad	40
2.1.12 Análisis de sensibilidad.....	41
2.1.13 Síntesis de los datos	41
2.1.14 Síntesis Gráfica de los hallazgos: Diagrama de Flujo Prisma	42
Resultados.....	45
3.1 Hallazgos en las bases de datos	45
3.2 Descripción de las publicaciones incluidas en el meta-análisis.....	46
3.3 Listado de publicaciones no incluidas en el meta-análisis	50
3.4 Meta-análisis	55
3.5 Sesgos de publicación.....	60
3.6 Artículos retirados o corregidos	61
Discusión.....	63
4.1 Calidad de la evidencia	69
4.2 Potenciales sesgos y limitaciones de la revisión.....	71
4.3 Perspectivas.....	74
Conclusiones.....	77
Bibliografía	79
Anexo 1: Lista de verificación para la extracción de los datos de tres artículos representativos incluidos en el meta-análisis.....	93
Anexo 2: listas de chequeo para estimar la calidad de la publicación a incluir en el meta-análisis (STROBE) (Tres ejemplos representativos)	111

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1: Insulina Humana	7
Figura 2: Regulación del metabolismo mediante insulina	10
Figura 3: Estructura del receptor de Insulina	11
Figura 4: Vías de señalización en la acción de la insulina	12
Figura 5: Estructura primaria de los análogos de Insulina	14
Figura 6: Estructura tridimensional del receptor de factor de crecimiento insulínico tipo I y el receptor de la insulina	16
Figura 7: Síntesis gráfica: Diagrama de flujo prisma	49
Figura 8: Diagrama de bosque: uso de Insulina Galrgina vs Insulina Humana (o no uso de Insulina Glargina) y el riesgo de cáncer	55
Figura 9: Diagrama de bosque: uso de Insulina Detemir vs Insulina Humana (o no uso de Insulina Glargina) y el riesgo de cáncer	56
Figura 10: Diagrama de bosque: uso de Insulina Aspart vs Insulina Humana (o no uso de Insulina Glargina) y el riesgo de cáncer	57
Figura 11: Diagrama de bosque: uso de Insulina Lispro vs Insulina Humana (o no uso de Insulina Glargina) y el riesgo de cáncer	58
Figura 12: Diagrama de bosque: uso de insulina Glargina y el riesgo de cáncer, ajustado por sexo (Hombres)	59
Figura 13: Diagrama de bosque: uso de insulina Glargina y el riesgo de cáncer, ajustado por sexo (Mujeres)	60
Figura 14: Gráfico de embudo (<i>Funnel Plot</i>) para los resultados del meta-análisis	61

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1-1: Receptores de Insulina, receptores de crecimiento insulínico, receptores híbridos y sus ligandos.....	19
Tabla 2-1: Palabras Clave.....	32
Tabla 2-2: Estrategia de Búsqueda en Embase.....	33
Tabla 2-3: Estrategia de Búsqueda en OpenGrey	34
Tabla 3-1: Fechas de búsqueda y artículos encontrados en cada base de datos.....	45
Tabla 3-2: Fechas de búsqueda y artículos encontrados en la actualización de la búsqueda clasificado por cada base de datos.....	46
Tabla 3-3: Características de los estudios incluidos en el meta-análisis	47
Tabla 3-4: Características de los estudios no incluidos en el meta-análisis	50
Tabla 4-1: Aplicación del criterio AMSTAR en la evaluación de la revisión sistemática	73

Resumen

Los análogos de insulina son fármacos ampliamente utilizados en la terapia de pacientes diabéticos. Información clínica y datos básicos recientes han hecho surgir dudas en cuanto a la inocuidad de estos medicamentos, sentando la idea de que su consumo pudiese inducir cáncer en los pacientes. El objetivo del trabajo fue realizar una revisión sistemática con el fin de establecer si existe relación entre el uso de análogos de insulina y desarrollo de cáncer. Se incluyeron estudios de cohorte encontrados en las bases de datos PubMed, Embase y OpenGrey, publicados en inglés que contenían pacientes mayores de 14 años, de ambos sexos, con diabetes mellitus, sin diagnóstico de cáncer y que utilizaban análogos de insulina como monoterapia. Se utilizó el modelo de efectos aleatorios para el análisis de los datos. De 2,396 publicaciones encontradas, 15 estudios cumplieron con los criterios de inclusión, representando 1,069,274 pacientes y 41,927 eventos de cáncer. El riesgo relativo (RR) encontrado fue: Glargina RR: 0.80 [IC95%: 0.69–0.93]; Detemir RR: 0.61 [IC95%: 0.37–1.01]; Lispro RR: 0.84 [IC95%: 0.74–0.95]; Aspart RR: 0.71 [IC95%: 0.63–0.80]. **Conclusión:** No se encontró asociación entre el uso de análogos de insulina y un incremento en el riesgo de cáncer. Por el contrario, los datos sugieren que los análogos Glargina, Aspart y Lispro, podrían representar un factor protector.

Palabras clave: (Diabetes, Glargina, Detemir, Lispro, Aspart, Glulisina, análogo de insulina, cáncer).

Abstract

Insulin analogs are widely used drugs in the therapy of diabetic patients. Recent clinical and basic data have raised doubts about the safety of these drugs, setting the idea that consumption could induce cancer in patients. The objective was to conduct a systematic review in order to establish whether there is a relationship between the use of insulin analogues and cancer development. We included cohort studies found in the databases PubMed, Embase and OpenGrey, published in the English language that contain patients older than 14 years, both sexes with diabetes mellitus, without a diagnosis of cancer and that use insulin analogues for monotherapy. The random-effects model was used for data analysis. Of these 2,396 publications identified, 15 studies met the inclusion criteria, representing 1,069,274 patients and 41,927 events of cancer. The relative risk (RR) was: Glargine RR 0.80 [IC95%: 0.69 to 0.93]; Detemir RR: 0.61 [IC95%: 0.37 to 1.01]; Lispro RR 0.84 [IC95%: 0.74 to 0.95]; Aspart RR 0.71 [IC95%: 0.63 to 0.80]. **Conclusions:** The use of insulin analogs is not associated with an increased risk of cancer. By contrast, data suggest that Glargine, Aspart and Lispro, analogs could represent a protective factor.

Keywords: (Diabetes, Glargine, Detemir, Lispro, Aspart, Glulisine, Insulin Analog, Cancer)

Planteamiento del problema

La diabetes es un importante problema de salud pública. América Latina tiene la más alta mortalidad por Diabetes Mellitus en el mundo, la tasa cruda de mortalidad para ambos sexos en 2010 fue de 36,0 por 100.000 habitantes¹. De acuerdo con el primer análisis del Observatorio Nacional de Salud, la diabetes mellitus es la quinta causa de muerte en la población general de Colombia con una tasa de 15,07 por 100.000 habitantes¹. Según datos de la OMS, en el año 2008 la prevalencia global de Diabetes fue de 10% en adultos mayores de 25 años². Se estima que en 2030, 439 millones de adultos estarán afectados a nivel mundial³.

El término diabetes mellitus describe un desorden metabólico de etiología múltiple caracterizada por hiperglicemia crónica con perturbaciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, que se origina por defectos en la secreción o acción de la insulina, o ambas^{4,5}. El tratamiento de la Diabetes Mellitus está orientado a: i) Eliminar manifestaciones y síntomas de la enfermedad, ii) Controlar la glucemia, tensión arterial y perfil lipídico iii) Evitar complicaciones agudas (Hipoglicemias, en particular las nocturnas) iv) Prevenir o retardar las complicaciones microvasculares y neuropatías, v) Reducir eventos cardiovasculares, vi) Reducir los eventos renales, vii) Mejorar la calidad de vida viii) Reducir la mortalidad⁶; el tratamiento se realiza combinando aspectos no farmacológicos como el adecuado control del plan alimentario del paciente, aumento de la actividad física, etc., y la terapia farmacológica ejercida a través de agentes hipoglucemiantes orales, antihiperoglucemiantes, sensibilizadores de insulina, insulina y sus derivados.

Los análogos de insulina son moléculas de insulina a la cual se le han sustituido, adicionado o invertido algunos aminoácidos mediante tecnología de ADN recombinante. Tales modificaciones originan cambios en sus propiedades farmacocinéticas con el fin de imitar el perfil de liberación endógena de insulina, sin afectar negativamente su función biológica⁷, por lo que son utilizados por pacientes diabéticos como alternativa a la insulina humana para regular el metabolismo de la glucosa y evitar daños en células endoteliales de los capilares de la retina, células del glomérulo renal, neuronas y células de Schwann en los nervios periféricos, principales células afectadas por su incapacidad de reducir el transporte de glucosa dentro de la célula cuando se exponen a hiperglucemia⁵.

Actualmente, se dispone de tres análogos de insulina de acción rápida aprobados para uso clínico: Lispro, Aspart y Glulisina; y dos análogos de insulina de acción prolongada: Glargina y Detemir. En Colombia se consideran medicamentos esenciales Insulina Glargina e Insulina Aspart⁸.

Se ha sugerido que el riesgo de cáncer incrementa en pacientes diabéticos tratados con análogos de insulina. Algunos estudios epidemiológicos recientes sugieren que podrían haber diferentes niveles de riesgo asociados al uso de los análogos de insulina⁹, especialmente de la insulina Glargina^{10,11,12}; sin embargo, otros estudios descartan la relación análogos entre insulina y cáncer¹³.

Estudios *in vitro* indican que los análogos de insulina causan estimulación prolongada del receptor de insulina o estimulación excesiva del receptor del Factor de Crecimiento Insulínico tipo I (IGF-1)⁹, se cree también que dichas modificaciones pueden alterar la activación de la vía intracelular pos-receptor¹⁴.

Dado que existe preocupación por la mitogenicidad que han mostrado algunos análogos de la insulina, pero la información publicada es aún contradictoria, en este trabajo se planteó como objetivo realizar una revisión sistemática de la información disponible para

encontrar evidencias que permitan confirmar o descartar el vínculo entre el uso de análogos de insulina y el aumento en el riesgo de desarrollo de cáncer.

Objetivos

1.1 Objetivo General

Realizar una revisión sistemática con el fin de establecer si existe relación entre el uso de análogos de insulina y el desarrollo de cáncer.

1.2 Objetivos Específicos

1. Analizar la información biomédica publicada sobre el uso de análogos de insulina y presencia de cáncer en pacientes diabéticos.
2. Determinar si existe asociación entre el uso de análogos de insulina y el riesgo de cáncer en pacientes diabéticos.

Marco Teórico

1.1 Revisión Sistemática

Las revisiones sistemáticas son investigaciones científicas en las que la unidad de análisis son los estudios primarios; se emplea un método sistemático y reproducible para la búsqueda de los estudios potencialmente relevantes, se establecen criterios explícitos para su selección y se sintetizan sus resultados mediante estrategias que limitan el sesgo y el error aleatorio para contestar una pregunta de investigación claramente definida¹⁵. Cuando se involucran métodos estadísticos para consolidar los resultados de los estudios en un solo cálculo, conceptualmente se habla de un meta-análisis; los meta-análisis permiten aumentar la precisión en la estimación del efecto, su magnitud promedio y la potencia estadística del conjunto de datos¹⁵. Los meta-análisis se componen de dos etapas: la primera consiste en calcular las medidas de efecto para cada estudio y su intervalo de confianza y la segunda consiste en calcular el efecto global, como una medida ponderada de los datos individuales¹⁶.

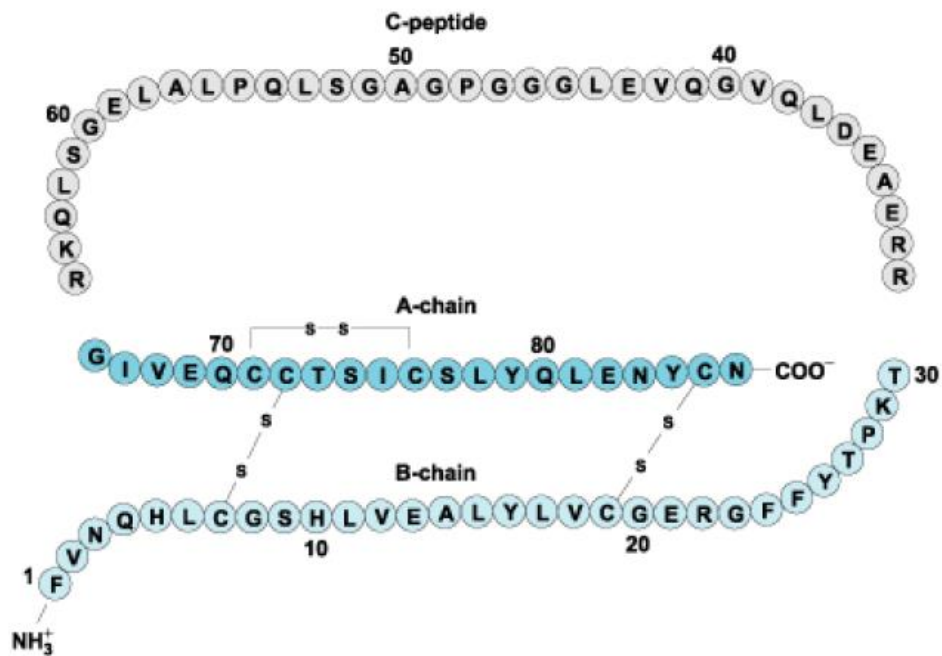
Las revisiones sistemáticas se consideran pieza clave en la práctica de la medicina basada en la evidencia y una importante herramienta en la toma de decisiones médicas ya que integra eficientemente la información válida acerca de un tema en salud¹⁷. Sin embargo, las revisiones sistemáticas tienen limitaciones inherentes; en primer lugar, se debe considerar que su calidad está ligada a la calidad de los estudios que la componen,

segundo, que los resultados pueden ser erróneos por sesgo de publicación y selección y por último, la falta de sistematización de datos¹⁶.

1.2 Insulina y su fisiología

La insulina es una hormona peptídica de 51 aminoácidos formada por dos cadenas polipeptídicas (una cadena A de 21 aminoácidos y una cadena B de 30 aminoácidos), que están conectadas por dos enlaces disulfuro intermoleculares y un enlace intramolecular en la cadena A (Figura 1A)¹⁸. La insulina es producida por las células β del páncreas como un precursor inactivo que es procesado para liberar la hormona activa, la que luego es secretada a la circulación portal; el precursor se conoce como pre-proinsulina, el cual se pliega espacialmente con dos puentes disulfuros para formar la proinsulina en el retículo endoplasmático; posteriormente, en el aparato de Golgi es procesada por dos endopeptidasas generando cantidades equimolares de insulina y péptido C, y quedan trazas de proinsulina que no se transforman (Figura 1B)¹⁹. Las trazas de proinsulina, el péptido C y la insulina circulan en el plasma sanguíneo; la insulina se almacena en el tejido subcutáneo en forma de dímeros o hexámeros, los cuales se separan en moléculas individuales para unirse al receptor de insulina y demás sitios blanco. La actividad biológica de la proinsulina es el 10% de la insulina y el péptido C es totalmente inactivo.

A



B

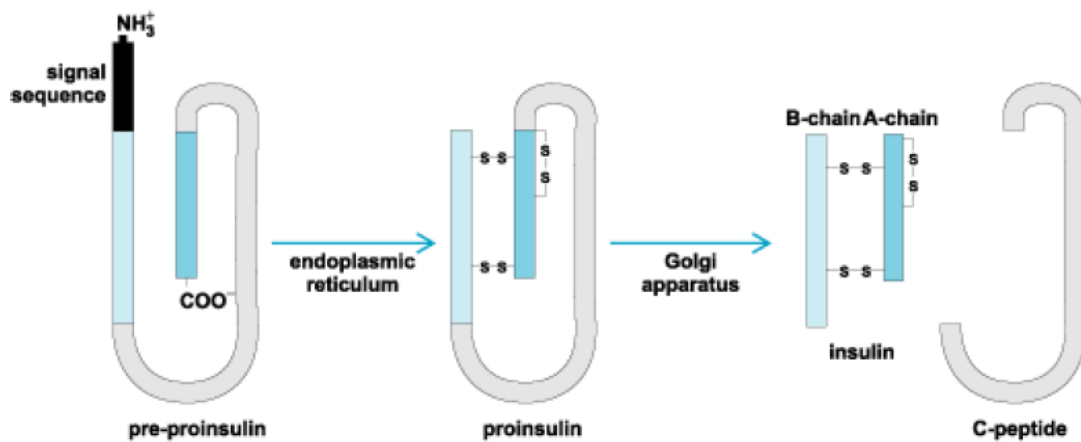


Figura 1. Insulina Humana. (A) Estructura primaria del precursor biosintético de la insulina humana; los residuos en azul representan la hormona procesada fisiológicamente activa. **(B)** Esquema del procesamiento postraduccional del precursor de insulina. Imagen tomada de Rosta (2011)²⁰.

La Insulina juega un papel clave en la regulación del metabolismo de la glucosa²¹; la hormona controla los niveles de glucosa en sangre pasando la glucosa del espacio extracelular al intracelular; la ausencia de insulina resulta en una elevada concentración de glucosa en el plasma sanguíneo, mientras que un exceso en la hormona resulta en hipoglicemia. La insulina también juega un papel importante en el control del metabolismo de grasas y proteínas²¹.

La secreción de insulina puede darse de dos maneras: la primera es la secreción de insulina basal, que es pulsátil en oscilaciones rápidas de 8 a 15 minutos y comprende el espacio entre comidas y durante la noche o el ayuno; la insulina basal se encuentra en sangre en concentraciones de 5 a 15 microunidades/mililitro y no elimina la producción hepática de glucosa, necesaria para el funcionamiento cerebral; esta concentración inhibe la lipólisis en el tejido adiposo y así evita la cetogénesis. La segunda es la secreción de insulina postprandial, donde la insulina se secreta a la circulación portal inmediatamente después de ingerir alimentos y se une a las células del tejido adiposo, hígado y músculo para estimular la entrada de nutrientes a la célula; en esta fase se alcanzan concentraciones de la hormona en sangre de 60 a 80 microunidades/mililitro²². El nivel máximo de insulina en circulación se alcanza luego de 30 minutos en individuos sanos y retorna a niveles basales luego de 2 a 3 horas de la ingesta de alimentos²³.

El tiempo de vida media de la insulina en plasma es de 4,8 horas y su degradación se realiza en el hígado y en el riñón en menor proporción. El catabolismo inicia con la ruptura de los puentes disulfuro por acción enzimática, luego se produce la proteólisis, liberando péptidos inactivos²⁴. Las cadenas A y B, separadas luego de la lisis enzimática de los puentes disulfuro, carecen de acción farmacológica.

La insulina se utiliza como terapia en pacientes con diabetes mellitus tipo I, y diabetes tipo II cuando el páncreas deja de ser funcional²⁵. El objetivo de la terapia con insulina en pacientes con diabetes mellitus es imitar la secreción fisiológica sin incrementar el riesgo de hipoglucemia.

La mayor dificultad en imitar el comportamiento fisiológico de la insulina está en la necesidad de obtener un ascenso rápido de insulina postprandial paralelo al aumento de la glicemia y posteriormente la estabilización de niveles basales de insulina hasta la siguiente comida; el esquema terapéutico incluye una insulina basal asociada a una insulina de acción rápida en cada una de las comidas principales, esquema conocido como bolo-basal: como basal se utiliza normalmente NPH (*neutral protamin Hagedorn*), Glargina o Detemir y como prandial Insulina cristalina, Lispro, Aspart o Glulisina²³.

1.3 Mecanismo de acción de la insulina

La insulina estimula el crecimiento y la diferenciación celular²⁶ y promueve el almacenamiento de sustratos en tejido adiposo, hígado y músculo por estimulación de la lipogénesis, síntesis de glucógeno y síntesis proteica, e inhibición de la lipólisis, glucogenólisis y degradación de proteínas (figura 2). En el hígado aumenta la utilización de glucosa y la síntesis de glucógeno e inhibe la degradación de éste. En el músculo, estimula la captación de glucosa y de aminoácidos y aumenta la síntesis proteica. En el tejido adiposo, la insulina aumenta la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos porque el metabolismo de la glucosa produce glicerol, que forma triglicéridos, y porque contrarresta las acciones lipolíticas de la adrenalina, la hormona de crecimiento y el glucagón al inhibir las acciones de estas hormonas sobre la adenilato ciclasa²⁷.

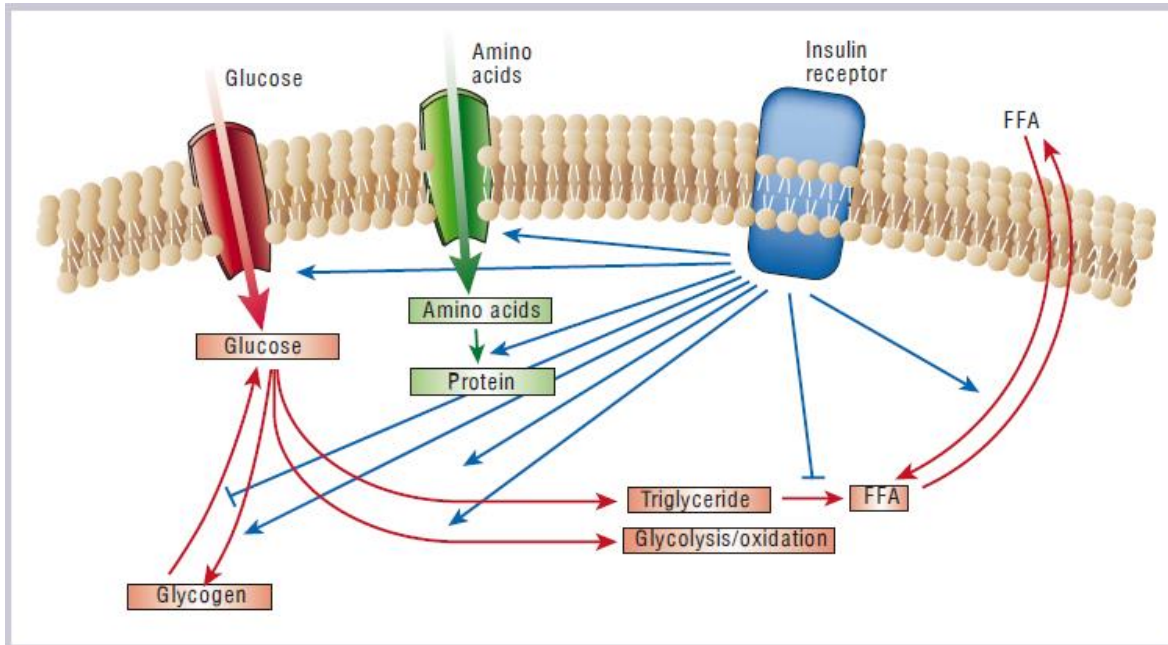


Figura 2. Regulación del metabolismo mediante insulina. Imagen tomada de Saltiel y Kahn (2001)²⁷.

La acción biológica de la insulina se realiza fundamentalmente a través de la interacción con su receptor específico²⁸. El receptor de insulina (IR) pertenece a la súper familia de receptores tirosina-kinasa, que se ubica en la membrana plasmática de las células de sus principales órganos diana como el hígado, tejido adiposo y tejido muscular. Desde el punto de vista estructural, el receptor de insulina es un dímero unido de manera covalente por puentes disulfuro y conformado por dos subunidades α extracelulares que contienen dominios de unión al ligando y dos subunidades β que atraviesan la membrana y asoman hacia el interior celular donde contienen el dominio tirosina-kinasa que autofosforila al receptor en residuos de tirosina²⁸. Debido a lo anterior, el receptor se considera un heterodímero $(\alpha\beta)_2$ (Figura 3).

La porción extracelular del receptor contiene dos dominios ricos en leucinas (L1y L2) separados por un dominio rico en cisteínas (CR), y le siguen tres repeticiones de fibronectina tipo III (FnIII-1, FnIII-2 y FnIII-3). La repetición FnIII-2 contiene una región de 120 aminoácidos conocida como dominio de inserción (ID), que se caracteriza por

contener el sitio de corte proteolítico que da origen a las subunidades α y β del receptor maduro, y una secuencia C-terminal de 16 aminoácidos (residuos 704-719) esencial para la unión del ligando. Adyacente a la secuencia de 16 aminoácidos, existe una secuencia de 12 aminoácidos (residuos 717-719; codificados por el exón 11) que se expresa de manera alternativa por maduración del ARN mensajero, dando lugar a dos isoformas del receptor de insulina: la isoforma A (IR-A) que carece de esos 12 aminoácidos, y la isoforma B (IR-B) que si los contiene. El receptor de insulina también posee un dominio transmembrana (TM) en la subunidad β , el cual es seguido de un dominio tirosina quinasa (TK) y de la región C-terminal (C) (Figura 3)²⁸.

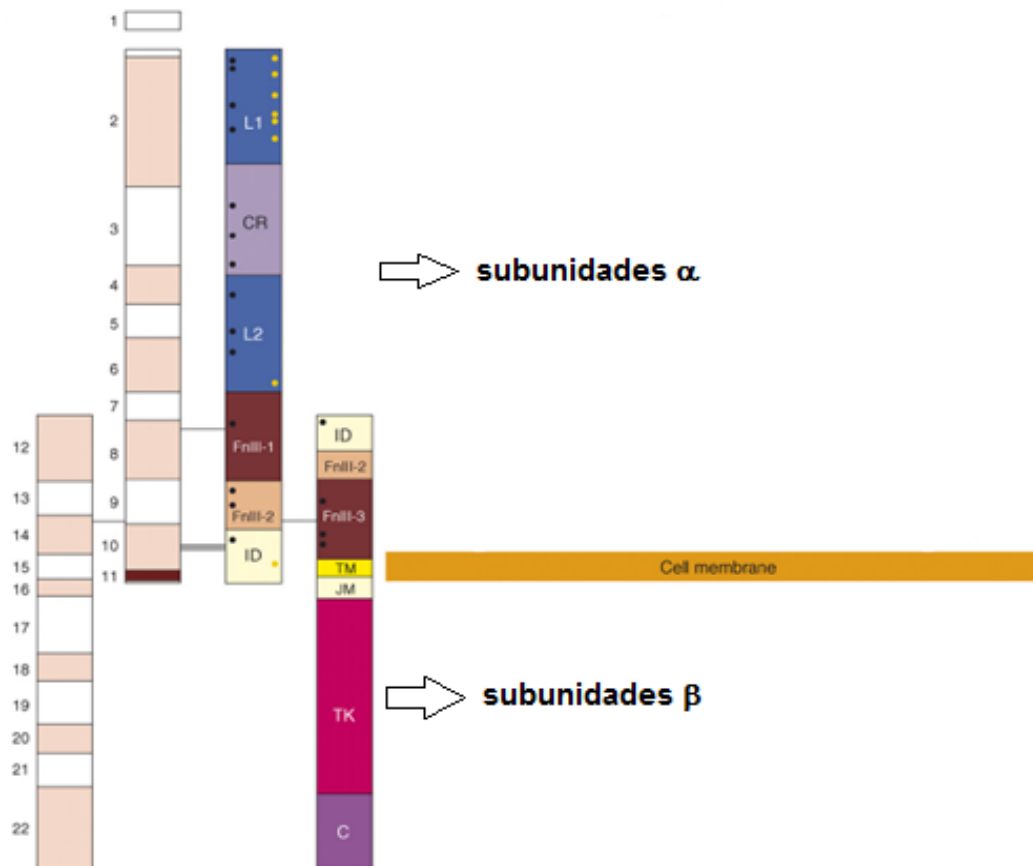


Figura 3. Estructura del receptor de Insulina. Imagen tomada de De Meyts (2008)²⁸. En la mitad izquierda del receptor, las cajas blancas y rosadas alternas representan los números de los 22 exones que codifican el receptor de insulina. Los puntos negros en la figura indican los sitios de N-glicosilación; los puntos amarillos representan los sitios de unión al ligando.

Cuando la insulina viaja por el torrente sanguíneo y se fija a las subunidades α , estas sufren cambios conformacionales que permiten que las β -subunidades se activen y sean capaces de autofosforilarse en residuos de tirosina y fosforilar proteínas diana intracelulares que provocan la activación de la vía de señalización, internalización concomitante y reciclaje del receptor^{29,30}. Las proteínas de la familia IRS (sustrato del receptor de insulina) interactúan con moléculas de señalización a través de sus dominios SH2 (*Src-homology-2*), lo que resulta en la activación de varias vías que incluyen PI(3)K (fosfatidil inositol-3-quinasa) y proteínas quinasas dependientes de fosfatidil inositol 3-fosfato (PtdIns(3,4,5)P₃), ras y la cascada de MAP quinasas, y Cbl/CAP; estas vías actúan de forma concertada para coordinar la regulación del tráfico de vesículas, síntesis de proteínas, activación e inactivación de enzimas y la expresión génica, que resulta finalmente en la regulación del metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas²⁷ (figura 4).

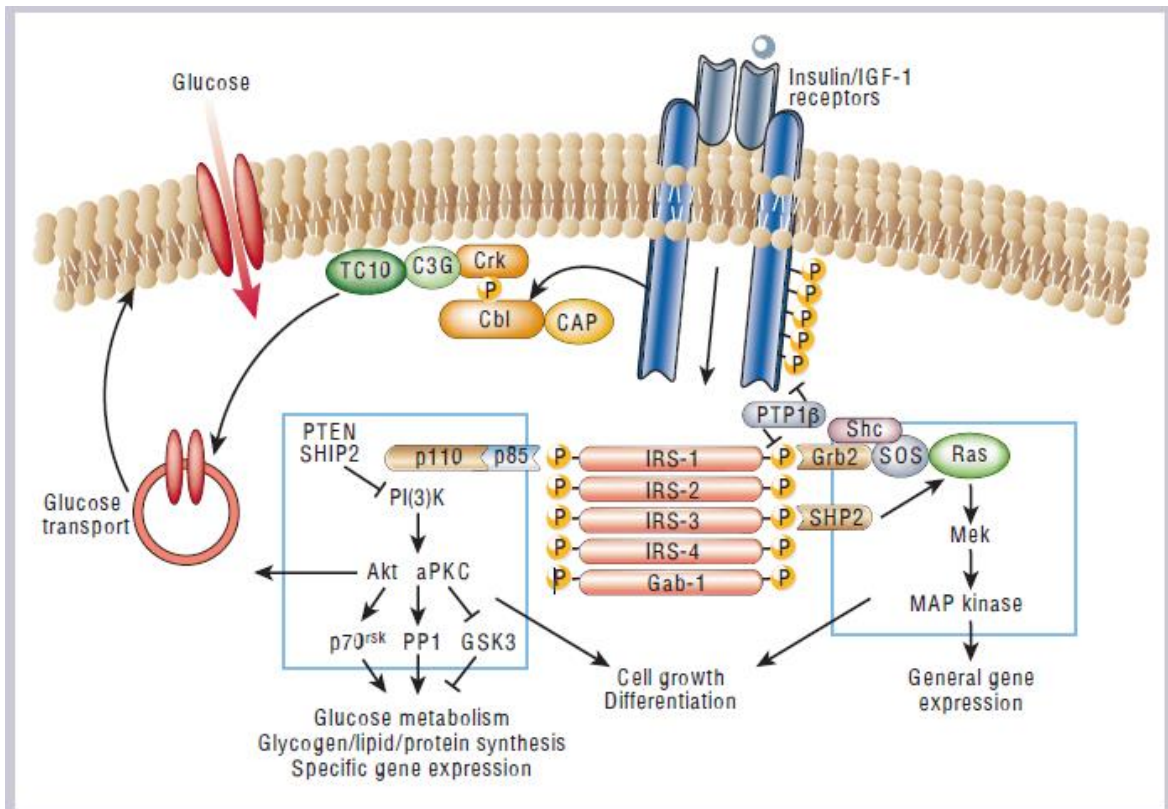


Figura 4. Vías de señalización en la acción de la insulina. Imagen tomada de Saltiel y Kahn (2001)²⁷.

1.4 Análogos de Insulina

Los análogos de insulina son moléculas de insulina a las que se les ha sustituido, adicionado, eliminado o invertido algunos residuos de aminoácidos. Por su homología con la insulina nativa, estas moléculas tienen la capacidad de unirse al receptor de la insulina y actuar imitando la acción de la hormona. Los análogos se crearon para optimizar el tratamiento insulínico ya que pueden simular más eficientemente la secreción endógena de la hormona³¹.

Los análogos de insulina se clasifican en análogos de larga y corta duración, de acuerdo al inicio y duración de la acción farmacológica.

1.4.1 Análogos de Insulina de larga duración

Los análogos de larga duración simulan la liberación de insulina basal que ocurre durante la noche o entre comidas. Las características fisicoquímicas y farmacodinámicas de los análogos de insulina de larga duración resultan en un perfil más predecible y un riesgo menor de hipoglucemia que la insulina NPH²⁵. Están disponibles en la actualidad la insulina glargina e insulina Detemir. El perfil farmacocinético de ambas insulinas de larga duración son comparables: ambas tienen un inicio de acción entre 1 a 3 horas luego de la administración subcutánea, y después conservan un perfil relativamente plano hasta su próxima administración; la duración media de acción es 24 horas⁶.

Insulina Glargina: resulta de la sustitución de asparragina (Asn) por glicina (Gly) en la posición B21 y la adición de dos residuos de arginina (Arg) en el extremo C terminal de la cadena beta de la molécula de insulina; los cambios favorecen la formación de

tetrámeros por interacciones electrostáticas con el átomo de zinc haciendo las moléculas más estables en forma polimérica, lo que reduce la solubilidad de la molécula a pH fisiológico (cambio en el punto isoeléctrico de 5.4 en insulina nativa a 6.8 en insulina glargina)^{25,31}. La estructura primaria de la insulina Glargina y de otras insulinas de larga y corta duración se muestra en la Figura 5.

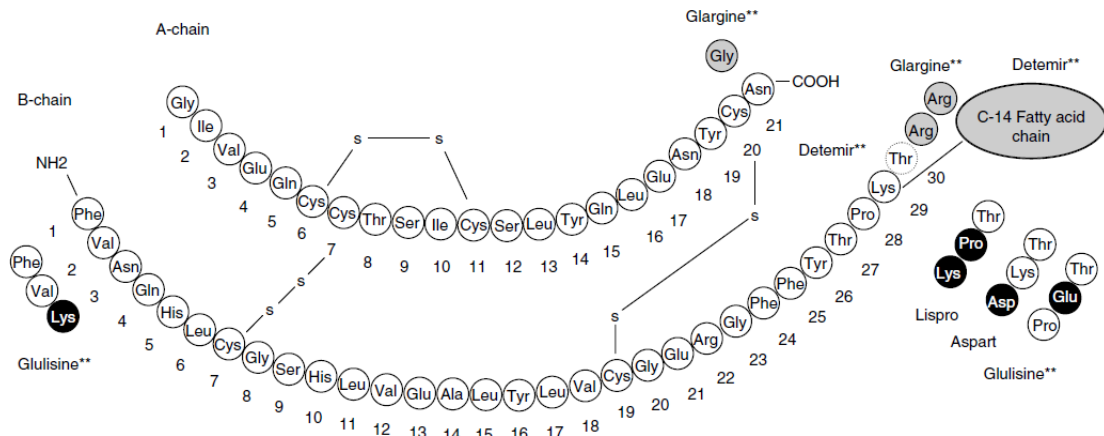


Figura 5. Estructura primaria de los Análogos de Insulina. Se muestra la estructura primaria de diferentes insulinas de corta y larga duración. Las modificaciones sobre la molécula de insulina, que se muestran en color negro, producen los análogos de insulina de corta duración; las modificaciones presentadas en color gris producen los análogos de insulina de larga duración. **Dos cambios realizados. Imagen tomada de Varewijck y Janssen (2012)¹⁸.

Insulina Detemir: resulta de la adición de un ácido graso C14 (Ácido Mirístico) a la lisina en B29 y le confiere capacidad de unirse a la albumina de manera reversible, la cual actúa como un reservorio de insulina, prolongando su efecto. La remoción de una treonina en B30 facilita la formación de hexámeros, alargando su acción (Figura 5)²³.

1.4.2 Análogos de Insulina de corta duración

Los análogos de corta duración simulan la liberación aguda de insulina que ocurre después de la ingesta de alimentos; el perfil farmacocinético de estos análogos presenta un rápido inicio de acción 15 minutos después de la administración subcutánea, tienen un pico máximo de acción de 30 a 90 minutos y una vida media de 4 a 6 horas³¹. Existen tres tipos de análogos de insulina de corta duración actualmente disponibles en el mercado: Lispro, Aspart y Glulisina; sus modificaciones estructurales en la cadena B, evitan la disposición β plegada y la formación de hexámeros de insulina, por lo que las moléculas tienden a permanecer como monómeros y dímeros en el tejido subcutáneo, lo cual acelera su absorción en comparación con la insulina cristalina, única insulina prandial disponible hasta la década de 1980-1989, cuyos cristales corresponden a hexámeros de insulina unidos entre sí de forma no covalente pero estable a través de la cadena B²³.

Insulina Lispro: resulta de la inversión las posiciones 28-29 (prolina y lisina respectivamente) de la cadena B de la insulina. Se considera por tanto más compatible con los perfiles de tiempo-actividad fisiológicos de la liberación de insulina estimulada por las comidas (Figura 5)⁶.

Insulina Aspart: resulta de la sustitución de prolina en posición B28 por ácido aspártico, lo cual evita la formación de hexámeros. Produce menos reacciones inmunológicas comparada con NPH, Insulina Cristalina e Insulina Lispro (Figura 5)²³.

Insulina Glulisina: resulta del cambio de lisina en B29 por ácido glutámico y reemplazo de asparagina en B3 por lisina (Figura 5)²³.

1.5 Similitud entre el receptor de insulina y el receptor IGF-1. Receptores híbridos.

El receptor de insulina y el receptor de factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-1R) están estrechamente relacionados debido a su similitud estructural²⁸; estos receptores tienen más de 50% de homología en la secuencia de aminoácidos y 84% de homología en el dominio tirosina-kinasa³². El receptor IGF-1, comparte con el receptor de insulina su estructura heterodimérica, la presencia de los dominios L1, L2, CR, los segmentos de fibronectina tipo III y el dominio de 120 aminoácidos que contiene la secuencia C-terminal de la subunidad α que se considera crucial en la unión del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-1); comparte también el dominio helicoidal transmembrana, el dominio tirosina-kinasa y la región carboxi-terminal^{28,33} (Figura 6).

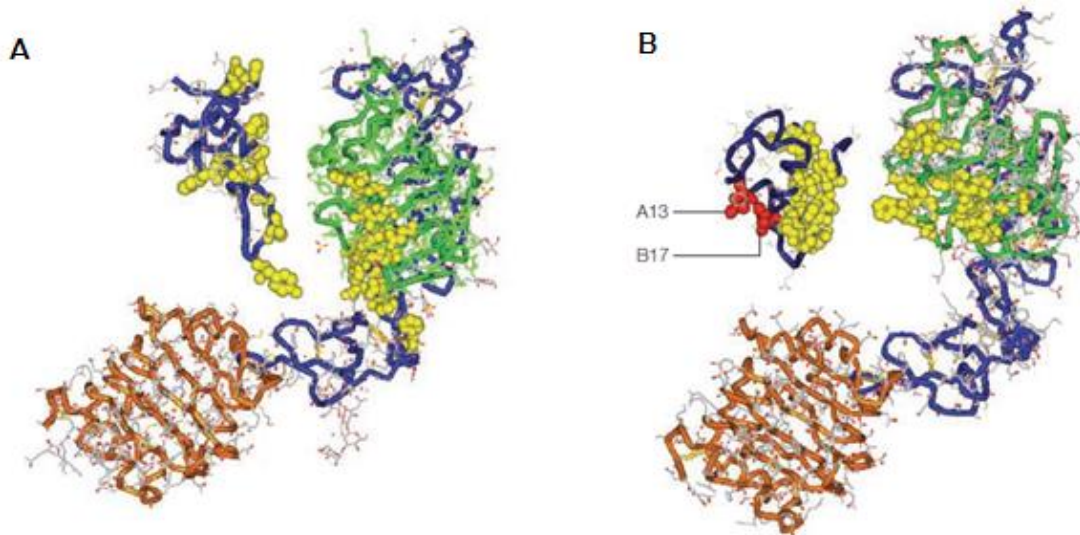


Figura 6. Estructura tridimensional del receptor de factor de crecimiento insulínico tipo I y del receptor de la insulina. (A) muestra la estructura tridimensional de la porción L1–CR–L2 del receptor de factor de crecimiento insulínico tipo I y su ligando determinadas por cristalografía de rayos x; **(B)** muestra la porción L1–CR–L2 del receptor de la insulina, con su respectivo ligando determinada por cristalografía de rayos x. Imagen tomada de De Meyts y Whittaker (2002)³⁴.

Después de la unión del ligando, ambos receptores se activan y fosforilan proteínas específicas, llevando a la activación de mediadores intracelulares, incluyendo fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3K), Akt y ERK1/2, involucrados en la regulación del metabolismo celular, proliferación y supervivencia³³. Sin embargo, aunque ambos receptores sean estructuralmente homólogos y activen las mismas vías de señalización, existen diferencias en ciertas proteínas blanco y mediadores intracelulares entre los dos receptores; estas diferencias constituyen la base para el efecto predominantemente metabólico inducido por la activación de IR y el efecto predominantemente mitogénico, antiapoptótico provocado por la activación de IGF-1R^{32,33}.

El potencial mitogénico de los análogos de insulina radicaría en que las modificaciones estructurales realizadas a la molécula de insulina, pueden originar perturbaciones en los sitios de unión al receptor (particularmente las regiones de la cadena B10 y B26-30) y provocar un incremento en la afinidad por el receptor IGF-1R o alterar la cinética de unión al receptor de insulina; lo anterior tiene importantes consecuencias ya que la hormona que regula la concentración de azúcar en sangre tendría efectos sobre el crecimiento y la división celular, promoviendo el desarrollo de tumores⁶.

Los receptores de insulina (IR) y los receptores del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1R), debido a su similitud estructural, pueden interactuar entre si formando receptores híbridos en las células¹⁴. Los receptores híbridos IR/IGF-1R se generan cuando IR y IGF-1R son coexpresados en la misma célula; se forman cuando una subunidad par tipo $\alpha\beta$ de un receptor de insulina se asocia y forma un dímero con una subunidad par $\alpha\beta$ de un receptor IGF-1. Debido a que hay dos isoformas del receptor de insulina (A y B), existen dos tipos de receptores híbridos: IRA/IGF1R y IRB/IGF1R³⁵.

El receptor híbrido tipo IR-A/IR-B se forma debido al alto grado de homología entre las mitades del receptor de insulina, las cuales pueden heterodimerizar y formar el receptor híbrido.

Los receptores híbridos existen tanto en condiciones fisiológicas como en situaciones patológicas, incluyendo diabetes y cáncer; la expresión de receptores híbridos del tipo IRA/IGF1R y IRB/IGF1R se incrementa en los tejidos de pacientes diabéticos o resistentes a la insulina, en tanto que los receptores de insulina disminuyen^{26,29}. Los receptores híbridos del tipo IRA/IGF1R y IRB/IGF1R han mostrado tener menor afinidad por la insulina y mayor afinidad por IGF-1³², lo que explica, en parte, la disminución de la sensibilidad a la insulina en pacientes diabéticos y pacientes resistentes a la insulina^{26,29} y su rol en el desarrollo de cáncer, ya que aumenta la fracción de unión para IGF-1 e IGF-2 y la señalización mediante estos factores de crecimiento³⁵.

1.6 Efecto mitogénico de la insulina y sus análogos

La insulina se liga con alta afinidad al receptor de insulina (100 veces mayor a la afinidad por IGF-1R), mientras que los dos factores de crecimiento insulínico 1 y 2 (IGF-1 y IGF-2) presentan mayor afinidad por IGF-1R (casi 100 veces mayor a la afinidad que tienen estos ligandos por IR)³². Preocupa que la insulina se ligue a IGF-1R por sus consecuencias a nivel clínico³⁶. Las isoformas A y B del receptor de insulina difieren ligeramente en su afinidad por insulina; sin embargo, la isoforma A tiene mayor afinidad por IGF1 y IGF2²⁶, lo que hace que IRA se considere más mitogénico que IRB.

Los factores de crecimiento IGF1 e IGF2 son polipéptidos que ejercen un papel similar a la insulina pues tienen la capacidad de inducir la incorporación de glucosa a las células³⁷; su nombre se debe a que tienen homología de aproximadamente 50% con la molécula de proinsulina humana³³. Entre sus funciones biológicas principales están: actuar como agentes mitogénicos, ejecutar acción tipo insulínica sobre el metabolismo glucídico, lipídico y proteínico de tejido conjuntivo, adiposo y fibroso; en el músculo estimulan el transporte de aminoácidos y la incorporación de glucosa en glucógeno, y estimulan la síntesis proteica y hormonal³⁸.

Las respuestas metabólicas o mitogénicas de las células diana, tanto normales como malignas, dependen del tipo y la proporción de los diferentes receptores que expresen. En la tabla 1-1 se describe la contribución de cada receptor al efecto de diferentes ligandos.

Tabla 1-1: Receptores de Insulina, Receptores de crecimiento insulínico, receptores híbridos y sus ligandos¹⁴.

Ligando	Receptor	Afinidad	Efecto predominante
Insulina	IR-A	Alta	mitogénico
	IR-B	Alta	metabólico
	Hibrido IR-A/IR-B	Alta	mitogénico
	IGF-1R	Baja	mitogénico
IGF-1	IGF-1R	Alta	mitogénico
	Hibrido IGF-1R/IR-A	Alta	mitogénico
	Hibrido IGF-1R/IR-B	Alta	mitogénico
	IR-A	Baja	mitogénico
	IR-B	Baja	metabólico
	Hibrido IR-A/IR-B	Baja	mitogénico
IGF-2	IR-A	Alta	mitogénico
	IGF-1R	Alta	mitogénico
	IR-A/IR-B	Alta	mitogénico
	IGF-1R/IR-A	Alta	mitogénico

El efecto mitogénico de la insulina y los análogos de insulina puede ocurrir por diversos mecanismos: por estimulación prolongada del receptor IR, estimulación del receptor de IGF-1 (IGF-1R) o estimulación prevalente de la vía quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) ^{14,37,39,40}.

A pesar de que los análogos de insulina se unen al receptor de insulina y consiguen un adecuado control glicémico, se ha demostrado que debido a las diferencias estructurales respecto a la insulina, los análogos pueden interactuar con los receptores de insulina (IR) y con los receptores de factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-1R) de manera diferente y por tanto activar las vías metabólicas y mitogénicas de forma diferente a la

insulina humana, lo que puede originar un desbalance entre sus efectos metabólicos y mitogénicos¹⁴. La diferencia radica en cambios de afinidad de unión¹⁸ y tiempo de permanencia del ligando en cada receptor⁴⁰.

Se ha descrito que los análogos de insulina tienen mayor actividad mitogénica respecto a la insulina humana y tienen la capacidad de promover el crecimiento de tumores pre-existentes. La sustitución de aminoácidos en las posiciones B26 - B30 de la molécula de insulina da lugar a moléculas con mayor homología estructural con el factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-1) y, por tanto, tienen mayor afinidad por el receptor del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-1R)¹⁸. Cuando se sustituye la posición B28 de la cadena de insulina (originalmente prolina) con residuos básicos incrementa la afinidad relativa por IGF-1R entre 1.5 y 2 veces; la sustitución con residuos ácidos, reduce la afinidad relativa por IGF-1R casi 2 veces; cuando se sustituye la posición B10 con ácido aspártico y simultáneamente se cambia la porción final de la cadena B como B28-B29, incrementa la afinidad de la molécula por IGF-1R al doble; adición de residuos de arginina en posición B31-B32 incrementa la afinidad por IGF-1R 10 veces comparado con la insulina humana; la adición de residuos de arginina en posición B31-B32 combinada a sustitución con ácido aspártico en B10 incrementa la afinidad por IGF-1R 28 veces. Análogos de insulina que presenten mayor afinidad por IGF-1R son más potentes estimulando la proliferación celular¹⁸.

Existe relación inversa entre la potencia mitogénica *in vitro* de los análogos de insulina y la constante de velocidad de disociación de su receptor, lo que indica que la duración y la magnitud de la señal de insulina tiene importancia en la respuesta biológica obtenida⁴⁰.

1.7 Cáncer

El cáncer es una de las primeras causas de muerte a nivel mundial. El reporte global de la Organización Mundial de la Salud sobre enfermedades no transmisibles del 2010 mostró que las enfermedades cardiovasculares, junto con el cáncer, las enfermedades

pulmonares crónicas y la diabetes, identificadas en su conjunto como enfermedades no transmisibles (ENT), ocasionan la mayor cantidad de muertes en el mundo; más de 36 millones de personas murieron a causa de éstas enfermedades en 2008⁴¹. En 2010, se reportaron en Estados Unidos un total de 1,456,496 de cánceres invasivos; ese año tuvo una incidencia anual de 446 casos por cada 100,000 personas en comparación con 459 en 2009⁴². En Colombia, el cáncer fue la tercera causa de muerte durante el periodo 2000-2006 con 203,907 muertes, siendo el cáncer de estómago la primera causa con 15% del total de las muertes y el cáncer de pulmón la segunda causa de muerte con 11,5%⁴³. Las ENT han mostrado un rápido aumento. En 2008, las ENT causaron el 63% de las muertes y se estima un incremento del 15% (44 millones) entre 2010 y 2020, alcanzando el 73% de la mortalidad y el 60% de la carga de la morbilidad⁴⁴.

El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por una proliferación continua e incontrolada de células, invadiendo los tejidos, los órganos y diseminándose finalmente por todo el cuerpo. El crecimiento incontrolado de las células cancerosas se debe a la acumulación de alteraciones que afectan los mecanismos de regulación celular⁴⁵.

El diagnóstico del cáncer inicia con un acercamiento al paciente donde se realizan preguntas por parte del personal médico para determinar antecedentes personales y familiares y hábitos de vida que generen sospecha de la existencia de la enfermedad. Se sabe que aproximadamente 30% de las muertes por cáncer se deben a factores de riesgo conductuales y dietéticos como ingesta reducida de frutas y verduras, escasa actividad física, consumo de alcohol y tabaco⁴¹. El paso siguiente es el examen físico y la realización de pruebas paraclínicas, de imagenología o exámenes de patología, con los que se descarta o confirma la presencia de cáncer.

Todas las células del organismo están sometidas a un riguroso control que abarca los procesos de proliferación, diferenciación, supervivencia y muerte (por senescencia o apoptosis); el funcionamiento de las células busca atender los requerimientos del organismo como un sistema. En las células cancerosas el sistema regulatorio está alterado, por tanto crecen y se dividen sin control, se propagan por todo el cuerpo

mediante los sistemas circulatorio o linfático, invaden e interfieren con el funcionamiento de órganos y tejidos. El cáncer se puede producir por la proliferación anormal de cualquier célula del cuerpo, por lo que existen más de 100 tipos de cáncer que difieren en comportamiento y respuesta al tratamiento⁴³.

Cáncer es un término genérico que se utiliza para designar la enfermedad que normalmente se clasifica por el tejido de origen y por el tipo célula afectada; se considera sinónimo de los siguientes términos: tumor maligno y neoplasia maligna⁴⁶.

El hecho que la incidencia de cáncer de colon se incremente por un factor de más de diez entre los 30 y los 50 años de edad, y por otro factor de diez entre los 50 y 70 años indica que la mayoría de los cánceres se desarrollan como consecuencia de múltiples factores acumulados a través de los años, aunque el desarrollo de algunos cánceres tenga un componente genético⁴³. Entre los agentes que causan cáncer en el ser humano se han identificado algunos tipos de radiación, productos químicos y algunos virus y bacterias⁴⁷.

Aunque los tumores humanos tienen origen monoclonal, los tumores no se consideran expansiones monoclonales de células transformadas, sino tejidos complejos en los que las células cancerosas se vuelven funcionalmente heterogéneas gracias a la diferenciación. Así, los tumores actúan como reflejo de sus tejidos correspondientes y mantienen su crecimiento gracias a células madre adultas patológicas⁴⁸. La tumorigénesis en humanos es un proceso estocástico multietapa que genera microambientes favorables al desarrollo tumoral; la sucesión de cambios genéticos confieren a las células diferentes ventajas de crecimiento⁴⁶.

Existen seis alteraciones esenciales en la fisiología de la célula que conlleva al crecimiento maligno: señalización proliferativa sostenida, evasión de supresores de

crecimiento, resistencia a la muerte celular, inmortalidad replicativa, inducción de la angiogénesis, activación de la invasión y metástasis⁴⁶.

Señalización proliferativa sostenida: los tejidos normales controlan cuidadosamente la producción y liberación de señales promotoras de crecimiento; controlan la entrada y la progresión de la célula a través del ciclo de división y crecimiento celular, asegurando así la homeostasis celular. Las células con cáncer adquieren la capacidad de mantener de forma crónica el estado de proliferación por inducción y mantenimiento de señales estimuladoras de crecimiento: las células cancerosas producen factores de crecimiento que estimulan su propia proliferación y autoestimulación del estado de continua división celular; dependen en menor grado de los factores de crecimiento que provienen de fuentes fisiológicas normales. Adicionalmente, habitualmente las células cancerosas tienen un requerimiento reducido de factores de crecimiento debido a que los sistemas de señalización intracelular están alterados⁴⁹.

Evasión de supresores de crecimiento: las células cancerosas eluden los programas que regulan negativamente la proliferación celular. Entre los mecanismos que regulan la proliferación celular se encuentran los asociados a genes supresores de tumores que codifican la proteína RB (Retinoblastoma) y proteínas p53, ambos tienen como objetivo evitar la propagación de células con alteraciones genéticas. La proteína RB integra señales intracelulares y extracelulares y decide si una célula debe o no proceder a través del ciclo de crecimiento y división; cuando existen fallos en la señalización de RB, la proliferación celular es constante. El sistema p53 se ocupa de verificar el nivel de estrés y anormalidad de las condiciones de la célula, como el grado de daños en el genoma, niveles de glucosa, oxigenación, entre otros, y puede poner fin a la progresión del ciclo celular en caso de encontrar anormalidades⁴⁹.

Resistencia a la muerte celular: la apoptosis o muerte celular programada es un proceso activo genéticamente definido que ocurre de manera fisiológica durante la morfogénesis, la renovación tisular y la regulación del sistema inmunitario. La apoptosis se activa

naturalmente en las células sanas cuando se detectan desequilibrios asociados a niveles elevados de oncogen o cuando se detectan daños en el material genético; no ocurre así en las células cancerosas, en las cuales la apoptosis generalmente se encuentra atenuada, lo que genera ciclos vitales más largos y proliferación del tumor maligno. Durante la apoptosis el ADN cromosómico generalmente es fragmentado, la cromatina se condensa y el núcleo se fragmenta; los fragmentos celulares son reconocidos y rápidamente fagocitados por macrófagos⁴⁹.

Inmortalidad replicativa: es la particularidad que tienen las células cancerosas de proliferar sin presentar senescencia (estado irreversible, no proliferativo de las células) y crisis (implica la muerte celular); se presenta como resultado de la expresión de la telomerasa, que es necesaria para el mantenimiento de los extremos de los cromosomas eucarióticos. La telomerasa, polimerasa que añade segmentos a los extremos del DNA, está restringida en las células normales del adulto pero es expresada en cantidades significativas en las células del cáncer humano; su activación es suficiente para conferir un potencial replicativo ilimitado a las células. Los fenómenos de senescencia y crisis/apoptosis actúan como mecanismos de defensa anticancer⁴⁹.

Inducción de la angiogenesis: se llama angiogénesis al proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los existentes; ocurre naturalmente durante tres episodios: durante el ciclo menstrual, en la cicatrización de heridas y en los procesos cancerosos. De la misma forma que los tejidos normales, los tejidos cancerosos requieren nutrientes y oxígeno, así como una forma para descartar desechos metabólicos y dióxido de carbono; las células cancerosas secretan factores de crecimiento que promueven la angiogénesis. La nueva vasculatura generada, se ocupa de estas necesidades. La formación de los nuevos vasos sanguíneos no solo es importante para mantener el crecimiento del tumor sino también en la metástasis, ya que las células tumorales penetran en los nuevos vasos y pueden trasladarse al sistema circulatorio fácilmente⁴⁹.

Activación de la invasión y metástasis: La invasión y metástasis son procesos de propagación que implican la migración, penetración y propagación de las células con cáncer en los tejidos sanos; dependen de tres fenómenos: alteraciones en la adhesión

celular, degradación proteolítica de la matriz extracelular y movilidad de las células tumorales⁴⁹.

La mayoría de las células cancerosas tienen menos capacidad de adhesión que las células normales debido a una expresión reducida de las moléculas de adhesión de la superficie celular, razón por la cual pueden migrar en respuesta a factores extracelulares e iniciar el proceso invasivo. Se ha demostrado que la movilidad de las células tumorales se correlaciona directamente con su potencial metastásico⁴³.

Durante la invasión, las células tumorales agresivas pueden degradar la membrana basal de los epitelios y la matriz extracelular, que en condiciones normales actúan como barreras físicas continuas e inquebrantables; así, las células tumorales pueden alcanzar el tejido circundante y el sistema circulatorio. La penetración de las células cancerosas ocurre generalmente a través de los vasos sanguíneos y linfáticos y compromete la vida de los pacientes con cáncer⁴⁹.

Metodología

2.1 Protocolo de Revisión

2.1.1 Pregunta de Revisión

¿En pacientes diabéticos adultos, el uso de Insulina glargina, Detemir, Lispro, Aspart y Glulisina incrementa el riesgo de desarrollo de cáncer, en comparación con el no uso de éstos o con el uso de otros tipos de insulina?

2.1.2 Tipo de Estudio

Se planteó una revisión sistemática cuantitativa de la literatura.

2.1.3 Criterios de inclusión/exclusión para la selección de los estudios

- Tipos de estudio

En esta revisión se incluyeron estudios de cohortes que comparaban:

- a. El desarrollo de cáncer asociado al uso de los análogos de insulina versus otro tratamiento para el control glicémico.
- b. El desarrollo de cáncer asociado al uso de los análogos de insulina versus ningún tratamiento.

Se excluyeron estudios que evaluaban el desarrollo de cáncer asociado a los análogos de insulina combinados con otro tipo de terapia para la diabetes. Se excluyeron los estudios no publicados en bases de datos disponibles en línea.

Restricción de idioma: Se incluyeron los estudios publicados en inglés.

Restricción por tiempo de seguimiento de la exposición: se excluyeron los estudios con un seguimiento inferior a 3 meses.

Se descartó la inclusión de ensayos cruzados, ensayos aleatorizados por conglomerados.

No se restringió el periodo de tiempo en el cual debían estar publicados los artículos; se tomaron en cuenta todos los artículos encontrados mediante el criterio de búsqueda. Se define el momento de actualización de la búsqueda en cada base de datos (PubMed:

27/JUL/2013, Embase: 28/JUL/2013 y OpenGrey: 28/JUL/2013) como fecha límite al momento de realizar reproducciones de la búsqueda.

- Tipos de participantes

Mujeres y hombres, solo mujeres o solo hombres, diabéticos mayores de 14 años, con diagnóstico de diabetes mellitus y sin diagnóstico de cáncer.

Se excluyeron los siguientes grupos especiales: mujeres embarazadas y mujeres lactantes.

- Tipos de exposición

Insulina Glargina, Insulina Detemir, Insulina Aspart, Insulina Lispro o Insulina Glargina, administrada por vía parenteral (subcutánea), en comparación con otro tratamiento para el control de la glicemia, administrado por vía parenteral (subcutánea) o ningún tratamiento para el control de la glicemia.

No se establecieron restricciones respecto a la dosis de la exposición.

- Tipo de medida resultado

Se consideró como única variable resultado el diagnóstico de cáncer en cualquier parte del cuerpo.

2.1.4 Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios

- **Búsqueda de términos relacionados con la pregunta de revisión**

Se elaboró un listado de palabras o asociación de palabras, sinónimos y variaciones ortográficas relacionadas al tema, utilizando los tesauros LEMB DIGITAL - Listas de Encabezamientos de Materia y MeSH: *Medical Subject Headings (National Library of Medicine's USA)*.

El listado de palabras obtenido fue el siguiente:

Insulin glargine

Insulin Detemir

Insulin Aspart

Recombinant insulin analogue

Synthetic insulins

Risk of malignancy and cancer

Cancer

Insulin Analogs and patients with type 2 diabetes

Glucose-lowering therapies on cancer risk

Insulin glargine use and short-term cancer incidence

Relationship between glargine and cancer

Carcinogenicity studies of insulin glargina

Epidemiological studies of Insulin Glargine and Breast Cancer Risk

Drug safety and Insulin analogues

Lispro and Mortality

Proliferation

Cohort studies

Long-term safety study

Carcinogenicity and and insulin analogs

Insulin Lispro

Insulin glulisine

Tumors

Tumours

Risk of cancer

Patients with type 2 diabetes who use glargina

Patients with type 1 diabetes

Insulin therapy and cancer risk

Safety of insulin glargine

Insulin analogues

Carcinogenic effect of glargine

Mitogenic effect of insulin glargina

Mitogenicity of glargine

Neoplasm

Insulin Glargine and Systematic review; Meta-analysis

Review insulin analogue

Human insulin and Insulin analogue

Aspart and Cohort study

Long-acting insulin analogues

- **Selección de palabras clave**

Luego de evaluar los términos obtenidos en los tesauros y teniendo en cuenta las recomendaciones de la herramienta PICO (P: participantes, I: Intervenciones, C: Comparaciones, O: desenlaces)⁵⁰, se establecieron las palabras claves (Tabla 2-1).

Tabla 2-1: Palabras clave

INTERVENCIÓN (EXPOSICIÓN)	OUTPUT
Glargine	Carcinogenic
Detemir	Cancer
Aspart	Neoplasm
Glulisine	Mitogenic effect
Lispro	Risk
Insulin analogue	Malignancy
Insulin analog	Proliferation
Glucose Lowering	Carcinogenicity
Long acting insulin analogues	Tumor/Tumour
Short acting insulin analogues	Mortality
Synthetic insulin	Mitogenicity
PARTICIPANTES	COMPARACIÓN
patients and diabetes mellitus	N/A

- **Buscadores y construcción de estrategia de acuerdo al buscador**

Se realizó una búsqueda de tipo electrónica. Se utilizaron 3 bases de datos que contienen publicaciones de carácter biomédico, disponibles en forma gratuita: PubMed, Embase y OpenGrey; con la búsqueda en las tres bases de datos se pretendió minimizar el error aleatorio y el sesgo de publicación que se produce al omitir información pertinente, teniendo en cuenta el solapamiento de las bases de datos¹⁷. Se utilizaron las palabras claves combinadas con operadores booleanos adecuados a la estructura particular de cada base de datos.

Estrategia de búsqueda PubMed

```

("glargine"[Supplementary Concept] OR "glargine"[All Fields] OR detemir[All Fields] OR
"insulin lispro"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "lispro"[All Fields]) OR "insulin
lispro"[All Fields] OR "lispro"[All Fields] OR aspart[All Fields] OR glulisine[All Fields] OR
"Insulin analogue"[All Fields] OR "insulin analog"[All Fields] OR "long acting insulin
analogue"[All Fields] OR "short acting insulin analogue"[All Fields] OR "glucose
lowering"[All Fields] OR "Synthetic insulins"[All Fields]) AND (("neoplasms"[MeSH Terms]
OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) OR ("tumour"[All Fields] OR
"tumor"[All Fields]) OR ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]) OR ("malignancy"[All
Fields]) OR carcinogenicity[All Fields] OR Mitogenicity[All Fields] OR "Mitogenic effect"[All
Fields] OR Carcinogenic[All Fields] OR proliferation[All Fields]) AND ((risk*[Title/Abstract]
OR risk*[MeSH:noexp] OR risk *[MeSH:noexp] OR cohort studies[MeSH Terms] OR
group*[Text Word]))

```

Estrategia de búsqueda en EMBASE

Se realizaron búsquedas individuales para cada uno de los términos definidos mediante la pregunta PICO; en todos los casos se utilizó el filtro “HUMANOS” y MedLine (se limitó la búsqueda a EMBASE); posteriormente estas búsquedas se unieron mediante conectores lógicos para dar origen a la estrategia de búsqueda equivalente en PubMed; esta búsqueda incluyó el filtro de “análisis de Cohorte”. Los detalles de búsqueda se muestran en la tabla 2-2.

Tabla 2-2: Estrategia de búsqueda en Embase

No.	Query
# 26	#25 AND 'cohort analysis'/de
# 25	#23 AND #24
# 24	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
# 23	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
# 22	proliferation AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 21	carcinogenic AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 20	'mitogenic effect' AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 19	'mitogenicity'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 18	'carcinogenicity'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 17	malignancy AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 16	'risk'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim

# 15	' tumor '/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 14	' tumour '/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 13	' cancer '/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 12	' neoplasm '/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 11	' synthetic Insulin '/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 10	' glucose lowering ' AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 9	' short acting insulin analogue ' AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 8	' long acting insulin analogue ' AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 7	' insulin analog '/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 6	' insulin analogue '/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 5	' glulisine '/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 4	aspart AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 3	' lispro '/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 2	detemir AND [humans]/lim AND [embase]/lim
# 1	glargine AND [humans]/lim AND [embase]/lim

Estrategia de búsqueda en OpenGrey:

Se realizó la búsqueda utilizando palabras claves combinadas con operadores booleanos para dar origen a la estrategia de búsqueda equivalente en PubMed y EMBASE. Los detalles de búsqueda se muestran en la tabla 2-3.

Tabla 2-3: Estrategia de búsqueda en OpenGrey

("glargine" OR detemir OR "lispro" OR aspart OR glulisine OR "Insulin analogue" OR "insulin analog" OR "long acting insulin analogue" OR "short acting insulin analogue" OR "glucose lowering" OR "Synthetic insulins") AND ("neoplasms" OR "cancer" OR "tumour" OR "tumor" OR "risk" OR "malignancy" OR "carcinogenicity" OR "Mitogenicity" OR "Mitogenic effect" OR "Carcinogenic" OR "proliferation")

2.1.5 Selección de estudios

Teniendo en cuenta que se esperaba que las búsquedas proporcionaran un número elevado de referencias bibliográficas y que muchas de estas referencias pudieran encontrarse duplicadas, se diseñó una hoja de cálculo en Excel que facilitó la primera selección de los artículos elegibles. Cada estudio se evaluó mediante dos pasos:

- Examen de título y resumen: se realizó con el fin de eliminar artículos claramente irrelevantes de acuerdo a la pregunta de búsqueda. Se conservó registro de los artículos claramente irrelevantes y los relevantes de acuerdo a la pregunta de búsqueda; también se conservó registro de aquellos que no aportaron suficiente información para la clasificación de pertinencia y se procedió con el paso siguiente.
- Lectura del texto completo de los artículos relevantes a la pregunta de búsqueda, y los artículos que no ofrecieron información suficiente en el título o en el resumen para catalogar su pertinencia. El criterio para categorizar un artículo como relevante a la pregunta de búsqueda se estableció de acuerdo la información suministrada respecto a las características del estudio (diseño, criterios de inclusión/exclusión, periodo de seguimiento, etc.), características de la población de estudio y los resultados. En este paso se estableció si la publicación cumplió los criterios de inclusión establecidos en esta revisión sistemática.

Se incluyeron en la revisión sistemática solo los estudios de cohorte que cumplieron los criterios de inclusión.

2.1.6 Extracción y manejo de datos

La revisión y extracción de datos se llevó a cabo por un autor.

Los artículos encontrados en las bases de datos se clasificaron como pertinentes o no a la pregunta de búsqueda; a su vez, los artículos pertinentes a la pregunta de búsqueda se clasificaron en dos grupos: en primer lugar, artículos que podían descartarse rápidamente por el tipo de publicación (cartas al editor, comentario, etc.), o porque no cumplían las características de idioma; los artículos que se clasificaron bajo esta modalidad se descartaron y se conservó registro del motivo del descarte. En segundo lugar estaban los artículos que no podían descartarse bajo las características mencionadas y que necesitaban ser analizados a profundidad para determinar su grado de cumplimiento frente a los criterios de inclusión; en este punto, se realizó una nueva revisión de la información, de manera que los artículos que cumplieron los criterios de inclusión fueron seleccionados y para cada uno de ellos se completó un formato llamado lista de verificación para la extracción de datos (ver anexo 1).

Teniendo en cuenta que la publicación duplicada de estudios podría introducir sesgos significativos si los estudios se incluyen inadvertidamente más de una vez en el análisis estadístico⁵¹, se hizo una comparación de los datos consignados en la lista de verificación para la extracción de los datos de cada artículo potencialmente elegible; este formato permitió encontrar rápidamente los datos característicos de los estudios y facilitó la determinación de duplicidad de reporte mediante la siguiente información: Identificación del estudio, identificación de los autores, características de ubicación del estudio y número de participantes del estudio.

En el caso de los artículos que cumplieron los criterios de inclusión para la revisión sistemática, se diligenció también una lista de chequeo basada en la metodología Strobe (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*)⁵² para estimar la calidad de la publicación a incluir en la revisión (ver anexo 2).

La decisión sobre la inclusión de cada artículo en la revisión sistemática se tomó con base en el cumplimiento de los criterios de inclusión; el no cumplimiento de un criterio de inclusión se consideró motivo para la no elegibilidad del estudio. No se evaluaron los criterios restantes cuando se encontró al menos uno que no cumpla.

2.1.7 Identificación de estudios falsos o retirados, errores de imprenta y comentarios

Se realizó una búsqueda adicional en las bases de datos al final del periodo de evaluación de la información para identificar artículos que hubieran sido retirados, corregidos o comentados después de su publicación y que hicieran parte de la revisión cualitativa, con lo anterior se buscó excluir de la revisión cuantitativa los artículos que pudieran ocasionar sesgos por no conservar sus características de publicación originales. Se buscó en las bases de datos mediante los siguientes términos: Retiro de Publicación, comentario y Expresión de Inquietud.

2.1.8 Frecuencia de actualización

Inmediatamente antes de someter los datos de los artículos analizados a tratamiento estadístico, se realizó una actualización de la búsqueda en las bases de datos conservando los criterios y estrategias de búsqueda. Se estimó conveniente realizar la actualización dado que transcurrió un tiempo aproximado de tres meses entre la revisión inicial y el inicio del tratamiento estadístico de datos, tiempo en que era probable se hubiese publicado material relevante.

2.1.9 Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios

- Sesgo de desgaste

Se revisó cada artículo para detectar abandono por parte de los pacientes que pertenecían al grupo de expuestos o al grupo de no expuestos a los análogos de insulina, se revisó si se publicaron las causas principales de desgaste de ambos grupos y la proporción de desgaste del grupo de expuestos respecto al desgaste del grupo de los

no expuestos. Si el autor declaró que el desgaste fue considerable en número o la causa del desgaste de los grupos fue en sí una fuente de sesgo, se evaluó la pertinencia de la inclusión del artículo mediante análisis de sensibilidad. Se aclara que cuando el autor no declaró el número de personas que abandonaron el estudio, se asumió que no hubo desgaste. Se dejó registro del resultado de la evaluación de sesgo de desgaste en el formato diligenciado para cada artículo lista de verificación de los ítems a considerar para la extracción de datos.

- Sesgo de notificación o publicación.

La clasificación de los resultados obtenidos en el estudio y la decisión de los resultados a publicar es estrictamente jurisdicción del autor del artículo; es así que cuando se parte de artículos publicados como fuente de información, se asume este sesgo como inherente. Sin embargo, se revisó en cada caso si existían evidencias que permitieran concluir que existió sesgo de notificación selectiva de resultados (mediante el número de pacientes iniciales respecto a la cantidad de pacientes incluidos en las conclusiones del estudio), para contactar al autor y acceder a información adicional que permitiera corroborar o descartar el sesgo; en caso de detectar alto riesgo de publicación, se evaluaría la pertinencia de incluir el artículo en la revisión mediante un análisis de sensibilidad en el tratamiento estadístico. Luego de analizar la información que suministraba el autor respecto a las pautas que permiten deducir si existió sesgo de desgaste, sesgo de notificación o publicación, se evaluó cada riesgo como bajo, alto o poco claro, según cada caso. El riesgo alto se determinó cuando la cantidad de participantes del estudio no es constante durante el seguimiento, de riesgo bajo cuando la cantidad de participantes es constante durante el estudio; por último se considera riesgo poco claro cuando la cantidad de participantes en cada fase del estudio no puede calcularse con facilidad por carencia de información.

También se examinó la posibilidad de sesgo de publicación mediante el método gráfico en embudo (*funnel plot*), el cual se basa en graficar el tamaño muestral de cada trabajo frente al tamaño del efecto detectado; se esperaba que todos los estudios tuviesen un efecto de magnitud similar, en torno a la línea horizontal, con mayor dispersión cuanto

menor es el tamaño muestral. Si el gráfico es simétrico, como un V invertida, se interpretaría como una demostración de que probablemente no existe sesgo de publicación, si el gráfico es asimétrico, debe interpretarse que probablemente existe sesgo de publicación⁵³.

2.1.10 Tratamiento estadístico

En aras de resolver controversias que surgen de los estudios individuales respecto al aumento en el riesgo de desarrollo de cáncer por uno o varios análogos de insulina, se buscó encontrar conclusiones estadísticamente significativas, para lo cual se analizaron los datos teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

Tipo de datos: dicotómicos. Cada resultado tiene sólo dos respuestas posibles; la ocurrencia y diagnóstico de cáncer es un suceso que puede ocurrir una sola vez durante el tratamiento. Las personas se asignaron al azar a cada exposición y cada persona se consideró una unidad (todas las partes del cuerpo reciben la misma exposición).

Medición del efecto de exposición: Para cuantificar la fuerza de asociación entre la exposición al factor de riesgo y la aparición de cáncer se utilizó la estadística de resumen RR (Riesgo Relativo), se calculó la incidencia en pacientes expuestos respecto a la tasa de incidencia en pacientes no expuestos, con un intervalo de confianza del 95%.

Unidad de análisis: Pacientes expuestos y no expuestos, que desarrollaron o no desarrollaron cáncer en cualquier parte del organismo.

Los estudios que incluían co-exposiciones se descartaron desde los criterios de selección (asociados al tipo de estudio).

Análisis de subgrupos: se realizó análisis estadístico por sexo con los estudios que presentaron tamaño de muestra, media, desviación estándar y número de eventos (o

desenlaces) por separado para hombres y mujeres en cada uno de los grupos de intervención.

2.1.11 Evaluación de heterogeneidad

La heterogeneidad es un término para referirse a la variación o diferencias entre los estudios. Hay tres tipos generales de heterogeneidad: clínica, metodológica y estadística.

La heterogeneidad clínica se refiere a las diferencias entre las poblaciones y las intervenciones en los estudios. Las poblaciones pueden variar según el tipo o la severidad de la condición de salud que tienen; su edad, sexo, origen étnico, el nivel socioeconómico, y su ubicación geográfica. Las intervenciones varían en la forma en que se implementan entre cada estudio, incluyendo la dosis o la intensidad de la intervención, los distintos componentes incluidos en la administración de la intervención. Los resultados también varían de un estudio a otro, en la forma en que se miden, cómo se definen los eventos y puntos de corte para la medición. Debido a que cada estudio tiene sus propios criterios de elegibilidad y será situado en su propio contexto, esta heterogeneidad es inherente. Sin embargo nuestro estudio conservó homogeneidad clínica en los criterios relacionados con la pregunta de estudio: pacientes adultos sin cáncer que se exponen al uso de un análogo de insulina a la vez.

La heterogeneidad metodológica se refiere a las diferencias entre los diseños (aleatorizados frente a diseños no aleatorios, cruzados, en paralelo, etc.), la puesta en marcha de los estudios (cegamiento, ocultación de la asignación, etc.) y la forma de analizar los resultados (estadísticas utilizadas, cualquier imputación de datos faltantes, etc.). Aunque nuestra revisión solo partió de estudios de cohorte, definido como criterio de inclusión, no se debe descartar la heterogeneidad que aporta los factores asociados a la puesta en marcha de los estudios y la forma de analizar los resultados en cada caso.

Se realizó el análisis de heterogeneidad estadística utilizando el valor I^2 ; el I^2 mide el grado de inconsistencia entre los resultados de los diferentes estudios, expresado como la proporción de la variación entre los estudios respecto a la variación total⁵⁴; se consideró heterogeneidad sustancial cuando el valor de I^2 superaba 40%. Se estableció que en caso de encontrar heterogeneidad sustancial, se consideraría la opción del análisis de subgrupos donde se analizarían los pacientes con cada exposición: pacientes diabéticos controlados con insulina glargina, pacientes diabéticos controlados con insulina Lispro, etc; en cada caso, para meta-análisis de efectos aleatorios se estableció medir las diferencias entre los subgrupos evaluando los intervalos de confianza de cada uno; un intervalo de confianza que no se sobrelapa indicaría una diferencia estadísticamente significativa entre los efectos de los subgrupos.

2.1.12 Análisis de sensibilidad

Cuando se presentaron dudas en cuanto a la conveniencia de las decisiones tomadas en el proceso de recolección de datos (según lo contemplado en evaluación del riesgo de sesgo), se evaluó la solidez de los resultados obtenidos midiendo el impacto de la decisión en cuestión mediante un análisis de efectos fijos y aleatorios⁵¹.

2.1.13 Síntesis de los datos

Para llevar a cabo la síntesis de datos se utilizó el programa *Review manager* versión 5.2, el cual permitió realizar el meta-análisis, construir tablas y graficar comparaciones pertinentes de datos. En principio, se usó el meta-análisis de efectos fijos para combinar los datos en los que era razonable suponer que los estudios tenían el mismo efecto de tratamiento subyacente. Luego se detectó heterogeneidad estadísticamente significativa y se utilizó el meta-análisis de efectos aleatorios para producir el resumen general de datos. El resumen de efectos aleatorios se trató como la gama media de los efectos posibles de tratamiento.

Como se utilizó el análisis de efectos aleatorios, los resultados se presentaron como el efecto promedio del tratamiento con intervalos de confianza del 95%, y las estimaciones de I^2 .

2.1.14 Síntesis Gráfica de los hallazgos: Diagrama de Flujo Prisma

Los hallazgos de la revisión sistemática se condensaron de manera gráfica mediante diagrama de flujo prisma⁵¹, en él se resumió el proceso en cuatro etapas que abarcaron desde la identificación inicial de los estudios potencialmente relevantes hasta la selección definitiva de éstos.

Etapa I

Identificados: habla de los estudios que se encontraron en las bases de datos al realizar las búsquedas mediante la combinación de palabras clave.

Etapa II

Seleccionados: Artículos identificados luego de someterse a descarte y reducción por duplicidad. Se conservó el texto completo de los artículos a partir de esta etapa.

Etapa III

Elegibles: Artículos seleccionados luego de someterse a criterios de cumplimiento de la pregunta de búsqueda.

Etapa IV

Incluidos: Artículos elegibles luego de haber cumplido los criterios de inclusión en la revisión sistemática.

Resultados

3.1 Hallazgos en las bases de datos

La tabla 3-1 muestra las fechas de búsqueda y el número de artículos encontrados en la primera búsqueda que se realizó en las bases de datos indicadas.

Tabla 3-1: Resumen de las búsquedas bibliográficas en las bases de datos.

Búsqueda Inicial			
Base de Datos	Fecha inicio búsqueda	Fecha final de búsqueda	Numero artículos encontrados
PubMed	27/ABR/2013	05/MAY/2013	1,211
Embase (se excluyó MEDLINE)	11/MAY/2013	13/MAY/2013	1,084
OpenGrey	27/JUL/2013	27/JUL/2013	0

ACTUALIZACION DE LA BUSQUEDA: se realizó una segunda búsqueda conservando la misma estrategia de búsqueda inicial, y obteniendo los resultados descritos en la tabla 3-2.

Tabla 3-2: Resumen de las actualizaciones de las búsquedas bibliográficas.

Actualización				
Base de Datos	Fecha inicio búsqueda	Fecha final de búsqueda	Artículos nuevos encontrados	Artículos Nuevos
PubMed	27/JUL/2013	27/JUL/2013	1,252	41
Embase (se excluyó MEDLINE)	28/JUL/2013	28/JUL/2013	1,144	60
OpenGrey	28/JUL/2013	28/JUL/2013	0	0

A partir de las búsquedas bibliográficas y actualizaciones realizadas en las bases de datos, en total se encontraron 2,396 artículos publicados relacionados con los términos buscados. Luego de descartar los duplicados (16 artículos) y los artículos que no contestan la pregunta de búsqueda, se revisaron los resúmenes de 85 artículos, de los cuales fue posible excluir 24 por tipo de publicación y 3 por estar en idioma diferente a inglés; se conservaron 58 estudios de texto completo para lectura, de los cuales se descartaron 43 artículos por tratarse de estudios de casos y controles, porque no se definía claramente la insulina utilizada o porque no se especificaba la incidencia de cáncer asociada a análogos de insulina. Finalmente se seleccionaron 15 artículos para realizar la síntesis cuantitativa.

3.2 Descripción de las publicaciones incluidas en el meta-análisis

En la tabla 3-3, se describen las características de los 15 artículos seleccionados para la realización del meta-análisis.

Tabla 3-3: Características de los estudios incluidos en el meta-análisis.

Año	Primer autor	País	Exposición	Grupo comparación
2009	Hemkens, L. ⁵⁵	Alemania	Glargina, Aspart, Lispro.	Insulina Humana.
2012	Andersson, C. ⁵⁶	Dinamarca	Glargina, Aspart, Lispro, Detemir.	Insulina Humana.
2012	Ruiter, R. ⁵⁷	Países Bajos	Glargina	Insulina Humana.
2009	Currie, C. ⁵⁸	Reino Unido	Glargina	Insulina Humana
2009	Colhoun, H. ⁵⁹	Escocia	Glargina	insulina diferente de glargina
2011	Suissa, S. ⁶⁰	Reino Unido	Glargina	insulina diferente de glargina
2012	Lind, M. ¹⁰	Suecia	Glargina	No uso de insulina glargina
2012	Blin, P. ⁶¹	Francia	Glargina	Insulina Humana
2011	Chang, CH. ⁶²	Taiwan	Glargina	Insulina Humana
2011	Morden, N. E. ⁶³	Estados Unidos	Glargina	No uso de Glargina
2011	Ljung, R. ⁶⁴	Suecia	Glargina	No uso de Glargina
2012	Van Staa, T. P. ⁶⁵	Reino Unido	Aspart Glargina Detemir Lispro	insulina isofana
2011	Buchs, A. E. ⁶⁶	Israel	Glargina y Detemir	No uso de análogos
2012	Fagot, J. P. ¹³	Francia	Glargina y Detemir	Insulina Humana
2013	Stürmer, T. ⁶⁷	Estados Unidos	Glargina	NPH

El 100% (15/15) de los artículos incluidos definen claramente objetivos, hipótesis, justificación de la investigación, criterios de elegibilidad de pacientes, número de pacientes expuestos y no expuestos en cada grupo, forma de llevar a cabo los análisis estadísticos, hallazgos y precisión del resultado; en todos los casos se declaran las limitaciones de los estudios y se hacen interpretaciones cautelosas de los hallazgos.

El 27% (4/15) de los artículos incluidos describe los métodos de seguimiento a los pacientes^{13,55,59,61}; 47% (7/15) de los artículos describe claramente la exposición en cuanto a dosis y frecuencia^{10,13,55-57,62,63}; 7% (1/15) describe la marca comercial⁵⁶; 80% (12/15) de los estudios describe las características clínicas de los pacientes incluidos^{13,55-60,61-63,65,67}; 47% (7/15) reporta análisis de sensibilidad^{13,55,57,60,61,64,67}; aunque el 100% de los estudios reportan factores de confusión, solo 40% (6/15) de los estudios tuvo en cuenta factores de confusión asociados a la aparición de cáncer^{10,52,59,63,64,65} como tabaquismo, resistencia a la insulina, duración de la diabetes, valor de HbA1c, entre otras. Solo en 7% (1/15) se estimó la adherencia de los pacientes al tratamiento⁵⁷.

Ninguno de los artículos incluidos en el análisis estadístico ofrece detalles sobre los criterios diagnósticos y de la forma cómo se realiza el seguimiento de los datos perdidos.

Se asume que el número de pacientes que ingresa al estudio se conserva en los casos donde el autor no declara datos perdidos durante el estudio. Ninguno de los artículos describe número de individuos que finalizan la exposición.

A continuación, en la Figura 7 se presenta, en forma de diagrama de flujo, la clasificación de los artículos encontrados (descritos en las tablas 3-1 y 3-2) y categorizados según recomienda la metodología Prisma, esto es, partir de las referencias identificadas en las búsquedas realizadas en cada una de las bases de datos mencionadas, continuar con el número de artículos una vez se eliminan los duplicados y terminar con los estudios incluidos en la revisión sistemática y en el meta-análisis.

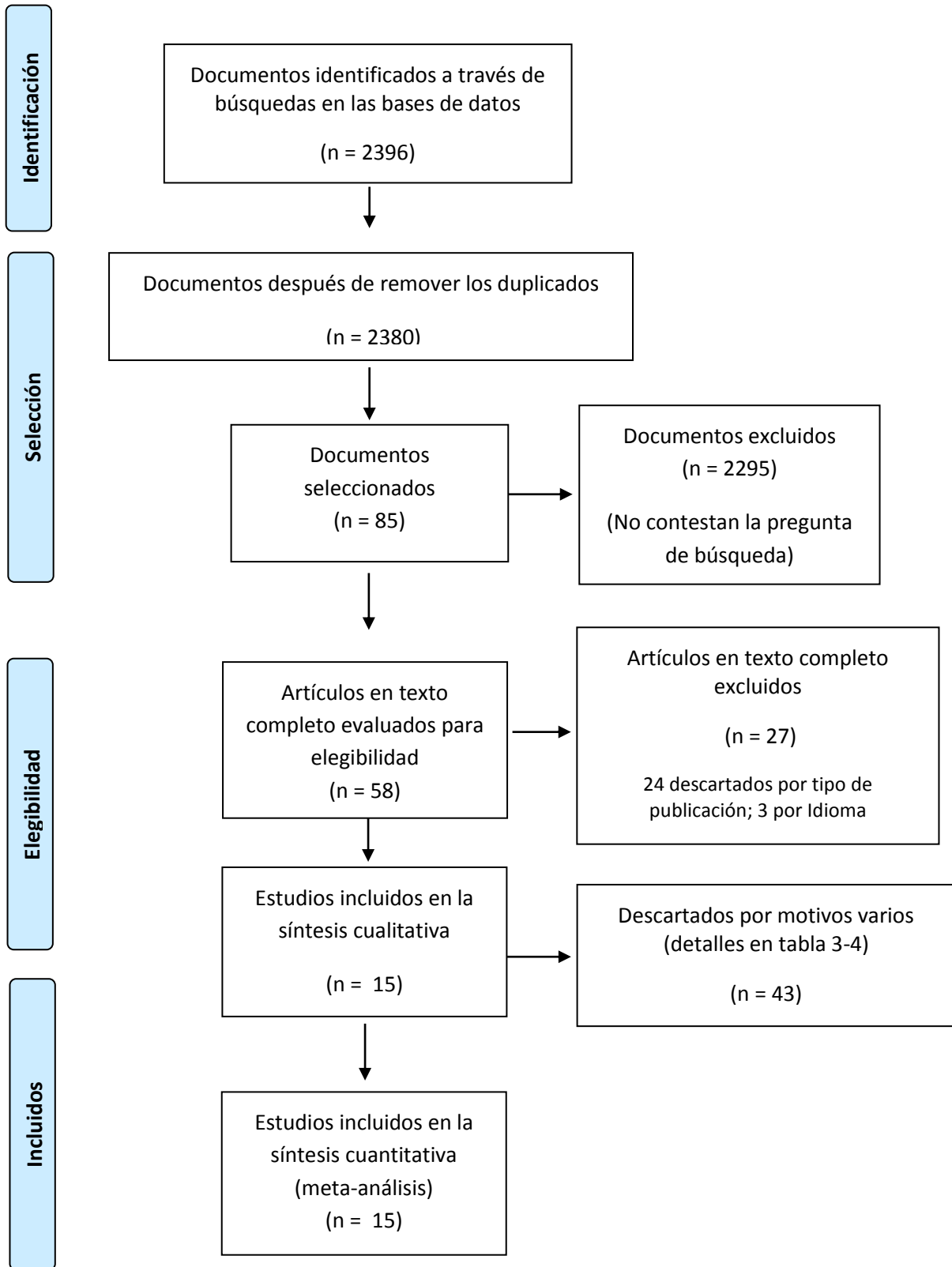


Figura 7. Síntesis Gráfica: Diagrama de flujo prisma.

3.3 Listado de publicaciones no incluidas en el meta-análisis

En la tabla 3-4, se describen las características de los artículos no incluidos en el meta-análisis y el motivo de descarte en cada caso.

Tabla 3-4: Características de los estudios no incluidos en el meta-análisis.

Año	Primer autor	Título	Motivo de descarte
2010	Mannucci, E. ⁶⁸	Doses of Insulin and Its Analogues and Cancer Occurrence in Insulin-Treated Type 2 Diabetic Patients	Estudio de casos y controles.
2009	Home, P. D. ⁶⁹	Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine	Ensayo aleatorio controlado, base de datos de farmacovigilancia de sanofi-aventis.
2012	Gerstein, H. ⁷⁰	Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia	Estudio experimental de distribución aleatoria.
2013	Currie, C. ⁷¹	Mortality and Other Important Diabetes-Related Outcomes With Insulin vs Other Antihyperglycemic Therapies in Type 2 Diabetes	No se especifica qué insulina fue empleada en el estudio. Comparan las siguientes cohortes: Metformina, Sulfonilureas, Metformina combinada con Sulfonilureas, Insulina, Insulina combinada con Metformina.
2012	Dankner, R. ⁷²	Diabetes, glucose control, glucose lowering medications, and cancer risk: A 10-year population-based historical cohort	No se especifica resultados de incidencia de cáncer para glargina, Detemir, Lispro, Aspart, Glulisina o análogos de insulina.
2012	Hsieh, M. ⁷³	The Influence of Type 2 Diabetes and Glucose-Lowering Therapies on Cancer Risk in the Taiwanese	No se especifica resultados de incidencia de cáncer para glargina, Detemir, Lispro, Aspart, Glulisina o análogos de insulina; se formó un solo grupo llamado "INSULINA".

2011	Tseng, CH. ⁷⁴	Diabetes and risk of bladder cancer: a study using the National Health Insurance database in Taiwan	Se investigó la relación entre la diabetes y la incidencia de cáncer de vejiga mediante una base de datos nacional de Salud de gran tamaño. No especifica resultados de incidencia de cáncer para glargina, Detemir, Lispro, Aspart, Glulisina o análogos de insulina.
2011	Monami, M. ⁷⁵	Metformin and Cancer Occurrence in Insulin-Treated Type 2 Diabetic Patients	Estudio de casos y controles.
2010	Bowker, S. L. ⁷⁶	Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure	Se utiliza insulina humana. Se realizó un estudio de cohorte a partir de datos de Salud de Canadá. Se identificaron nuevos usuarios de Metformina o sulfonilureas desde 1 enero 1991 hasta 31 diciembre 1996, con un seguimiento hasta la muerte, salida del sector de residencia o hasta finalizar el estudio (31 de diciembre de 1999). Se estimó el Hazard Ratio de muerte por cáncer, variable en el tiempo de exposición a Metformina, sulfonilureas, y la terapia de insulina exógena.
2010	Yang, X. ⁷⁷	Associations of Hyperglycemia and Insulin Usage With the Risk of Cancer in Type 2 Diabetes: The Hong Kong Diabetes Registry	No se especifica qué tipo de insulina se utilizó en el estudio.
2012	Carstensen, B. ⁷⁸	Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects	No se especifica que insulina se utilizó en el estudio.
2012	Ollberding, N. ⁷⁹	Genetic Variants, Prediagnostic Circulating Levels of Insulin-like Growth Factors, Insulin, and Glucose and the Risk of Colorectal Cancer: The Multiethnic Cohort Study	Estudio de casos y controles.

2012	Vallarino, C. ⁸⁰	Event Rate Assessment of Bladder Cancer and Nine Other Cancers for Pioglitazone Relative to Insulin	No relaciona el tipo de insulina utilizado. Poster.
2012	Currie, C. ⁸¹	Mortality After Incident Cancer in People With and Without Type 2 Diabetes.	No especifican qué insulina se utilizó, sólo describen “monoterapia con insulina”.
2009	Gunter, M. ⁸²	Insulin, Insulin-Like Growth Factor-I, and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women	No analiza análogos de insulina.
2008	Weijenberg, M. ⁸³	Dietary glycemic load, glycemic index and colorectal cancer risk: Results from the Netherlands Cohort Study	No analiza análogos de insulina.
2006	Velicer, C. ⁸⁴	Diabetes and the risk of prostate cancer: the role of diabetes treatment and complications	No analiza análogos de insulina.
2005	Stolzenberg-Solomon, R. ⁸⁵	Insulin, Glucose, Insulin Resistance, and Pancreatic Cancer in Male Smokers	No es un estudio de cohorte, es un estudio prospectivo caso-cohorte. No evalúa los análogos de insulina.
2005	Chari, S. ⁸⁶	Probability of Pancreatic Cancer Following Diabetes: A Population-Based Study	No evalúa los análogos de insulina.
2005	Swerdlow, A. ⁸⁷	Cancer incidence and mortality in patients with insulin-treated diabetes: a UK cohort study	No evalúa los análogos de insulina.
2004	Yang, Y. ⁸⁸	Insulin Therapy and Colorectal Cancer Risk Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients	No especifican qué tipo de insulina se utilizó en el estudio, solo se refieren como “terapia de insulina”.
2002	Palmqvist, R. ⁸⁹	Plasma Insulin, IGF-binding proteins-1 and -2 and risk of Collateral cancer: a prospective study in northern	Estudio de casos y controles; no especifican que tipo de insulina se utilizó en el estudio.
2013	Gu, Y. ⁹⁰	Cancer Incidence and Mortality in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Human Insulin: A Cohort Study in Shanghai	Evalúa la incidencia y mortalidad en pacientes con diabetes tipo II tratados con insulina humana.

2007	Koro, C. ⁹¹	Cancer risks in thiazolidinedione users compared to other anti-diabetic agents	No se especifica qué tipo de insulina se utilizó cuando se habla de monoterapia de insulina.
2013	Newton, C. ⁹²	Type 2 diabetes mellitus, insulin-use and risk of bladder cancer in a large cohort study	No se especifica qué tipo de insulina se utilizó. No se especificó el tipo o dosis de insulina que los participantes emplearon para controlar la glucosa.
2008	Oliveria, S. ⁹³	Cancer incidence among patients treated with antidiabetic pharmacotherapy	No se especifica qué tipo de insulina se utilizó.
2008	Dawson, S. ⁹⁴	All-cause mortality in insulin-treated diabetic patients: A 20-year follow-up	No se especifica qué tipo de insulina se utilizó.
2010	Gamble, J. ⁹⁵	Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study	No se especifica qué tipo de insulina se utilizó; el desenlace primario es muerte.
1999	Laing, S. ⁹⁶	The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus	No se especifica qué tipo de insulina se utilizó.
2012	Tseng, CH. ⁹⁷	Diabetes but not insulin is associated with higher colon cancer mortality	No se especifica qué tipo de insulina se utilizó.
2012	Redaniel, M. ⁹⁸	Associations of type 2 diabetes and diabetes treatment with breast cancer risk and mortality: a population-based cohort study among British women	No se especifica qué tipo de insulina se utilizó.
2012	Tseng, CH. ⁹⁹	Insulin use is not significantly predictive for prostate cancer mortality in diabetic patients: a 12-year follow-up study	No se especifica qué tipo de insulina se utilizó.
1999	Laing, S. ¹⁰⁰	The British Diabetic Association Cohort Study, I: all-cause mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus	No se especifica qué tipo de insulina se utilizó.
2010	Gough, S. ¹⁰¹	Insulin Therapy in Diabetes and Cancer Risk: Current Understanding and Implications for Future Study	Artículo de opinión.

2005	Schiel, R. ¹⁰²	Risk of malignancies in patients with Insulin-Treated Diabetes Mellitus	No se especifica qué insulina se usó.
2012	Liao, K. ¹⁰³	Diabetes mellitus correlates with increased risk of pancreatic cancer: A population-based cohort study in Taiwa	No se especifica qué insulina se usó. El estudio trata investigar que tanto incide la diabetes en el desarrollo de cáncer.
2012	Chang, CH. ¹⁰⁴	Oral Insulin Secretagogues, Insulin, and Cancer Risk in Type 2 Diabetes Mellitus	No se especifica qué insulina se usó.
2010	Sillars, B. ¹⁰⁵	Sulphonylurea–metformin combination therapy, cardiovascular disease and all-cause mortality: the Fremantle Diabetes Study	No evalúa análogos de Insulina.
2013	Carlsson, A. ¹⁰⁶	A multicenter observational safety study in Swedish children and adolescents using insulin detemir for the treatment of type 1 diabetes	La población en estudio son niños y adolescentes menores de 18 años. No cumple criterios de inclusión.
2013	Tseng, CH ¹⁰⁷	Type 2 diabetes, smoking, insulin use, and mortality from hepatocellular carcinoma: a 12-year follow-up of a national cohort in Taiwan	No se especifica qué tipo de Insulina se utilizó en el estudio.
2013	Chiu, C. ¹⁰⁸	Increased Risk of Gastrointestinal Malignancy in Patients with Diabetes Mellitus and Correlations with Anti-Diabetes Drugs: A Nationwide Population-based Study in Taiwan	No se especifica qué tipo de Insulina se utilizó en el estudio.
2012	Spillane, S. ¹⁰⁹	Effect of Metformin vs. Other Antidiabetic Drugs on Colorectal Cancer Stage	No evalúan análogos de insulina, sólo Metformina Vs. Otros medicamentos antidiabéticos diferentes a insulina.
2012	Vallarino, C. ¹¹⁰	Comparative assessment of event rates of bladder cancer and nine other cancers in patients with type 2 diabetes mellitus treated with pioglitazone or insulin.	No se especifica qué tipo de insulina se utilizó.

3.4 Meta-análisis

Los resultados del conjunto de estudios elegidos para la elaboración del meta-análisis se integraron cuantitativamente mediante el modelo de efectos aleatorios; se eligió este modelo debido a que se encontró heterogeneidad estadística entre los estudios para Glargina, Detemir y Aspart cuando se realizó la síntesis de datos utilizando el modelo de efectos fijos (Glargina $I^2= 93\%$, Detemir $I^2= 95\%$, Aspart $I^2= 62\%$); sólo el grupo de Lispro presentó homogeneidad (Lispro $I^2= 0\%$).

En la figura 8 se presenta el análisis combinado de los estudios para el riesgo de cáncer relacionado con el uso de Insulina Glargina, mediante un diagrama de bosque; el gráfico muestra los datos de los estudios individuales y una representación del peso estadístico de cada estudio utilizando el modelo de efectos aleatorios. Se especifica riesgo relativo y los intervalos de confianza.

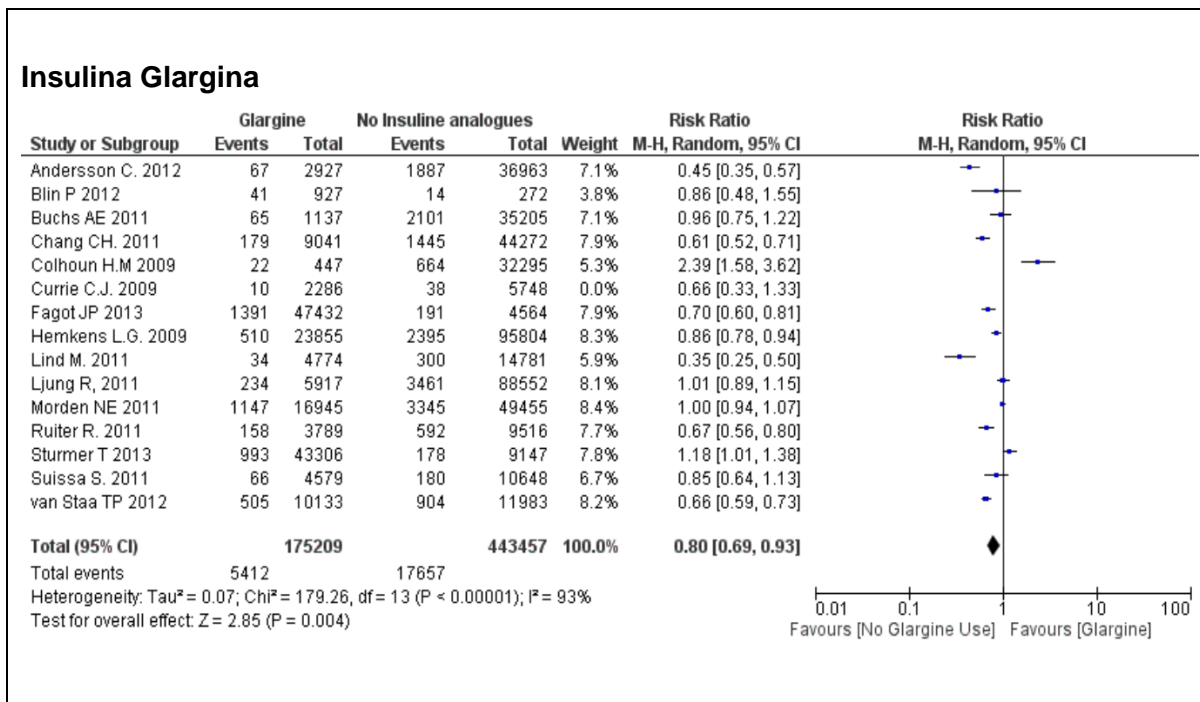


Figura 8. Diagrama de bosque: uso de Insulina Glargina vs Insulina Humana (o no uso de Insulina Glargina) y el riesgo de cáncer.

Los resultados del meta-análisis indican que no existe relación relevante entre el uso de insulina glargina y el aumento de riesgo de desarrollo de cáncer: el riesgo relativo, variable que mide el riesgo que tienen los expuestos comparados con los no expuestos a desarrollar cáncer no supera la unidad (RR= 0.80, IC95%= 0.69 – 0.93; P=0,004); Por el contrario, debido a que el valor es inferior a la unidad, entonces podría pensarse en que la insulina glargina tiene efecto protector o de disminución del riesgo de cáncer. El análisis se realizó sobre 618,666 pacientes, de los cuales 175,209 tuvieron exposición a insulina glargina y 443,457 estuvieron expuestos a terapias diferentes de insulina glargina. En el grupo de expuestos se presentaron 5,412 eventos de cáncer y en el grupo de no expuestos se presentaron 17,657 eventos.

En la figura 9 se presenta el análisis combinado de los estudios para el riesgo de cáncer relacionado con el uso de Insulina Detemir, mediante un diagrama de bosque. El gráfico muestra los datos de los estudios individuales y una representación del peso estadístico de cada estudio utilizando el modelo de efectos aleatorios; el peso estadístico está expresado en porcentaje de acuerdo al número de participantes. En cada caso se especifica riesgo relativo y los intervalos de confianza.

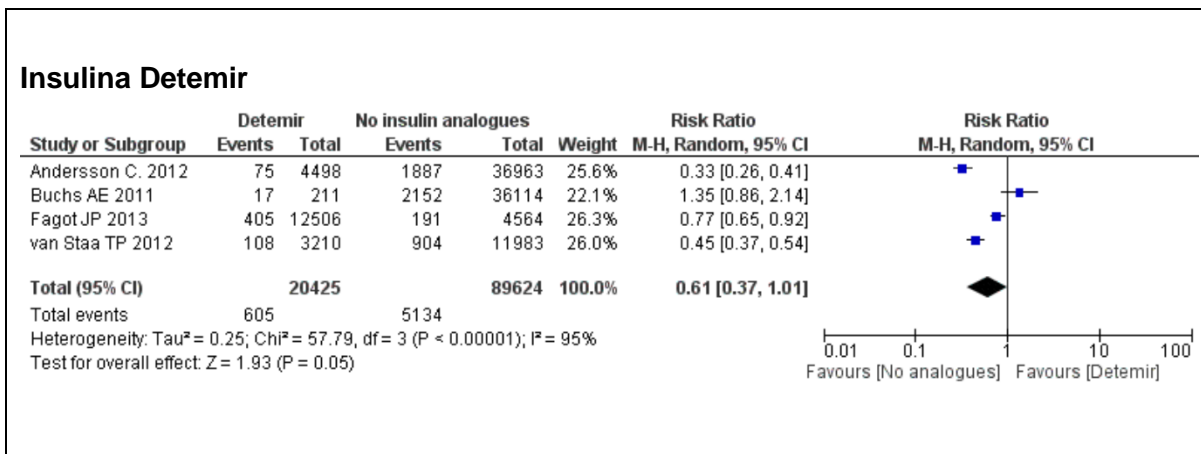


Figura 9. Diagrama de bosque: uso de Insulina Detemir vs Insulina Humana (o no uso de Insulina Detemir) y el riesgo de cáncer.

El intervalo de confianza del 95% del riesgo relativo para el desarrollo de cáncer debido a la exposición a Insulina Detemir incluye la unidad (RR= 0.61, IC95%= 0.37 – 1.01; P=0.05). Esto significa que la insulina Detemir no tiene efecto sobre el desarrollo de

cáncer. Por el valor del intervalo, podría pensarse en una cierta tendencia protectora, pero no es significativa. El valor numérico del intervalo de confianza nos informa sobre la precisión, es decir que si se repitiera 100 veces el estudio, en 95 casos el valor de RR se encontraría entre 0.37 y 1.01; en este caso se considera que no hay significancia estadística. El análisis se realizó sobre 110,049 pacientes, de los cuales 20,425 tuvieron exposición a insulina detemir y 89,624 estuvieron expuestos a terapias diferentes de insulina Detemir. En el grupo de expuestos se presentaron 605 eventos de cáncer y en el grupo de no expuestos se presentaron 5,134 eventos.

En la figura 10 se presenta el análisis combinado de los estudios para el riesgo de cáncer relacionado con el uso de Insulina Aspart, mediante un diagrama de bosque. El gráfico muestra los datos de los estudios individuales y una representación del peso estadístico de cada estudio utilizando el modelo de efectos aleatorios; el peso estadístico está expresado en porcentaje de acuerdo al número de participantes. En cada caso se especifica riesgo relativo y los intervalos de confianza.

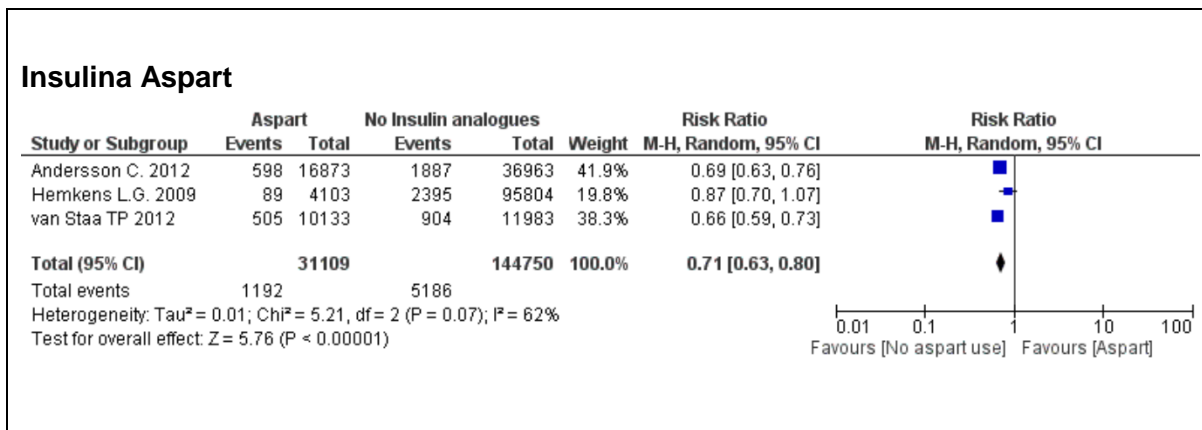


Figura 10. Diagrama de bosque: uso de Insulina Aspart vs Insulina Humana (o no uso de Insulina Aspart) y el riesgo de cáncer.

Los resultados del meta-análisis indican que no existe relación relevante entre el uso de insulina Aspart (RR= 0.71, IC95%= 0.63 – 0.80; P<0.00001) y el aumento de riesgo de desarrollo de cáncer. Por el contrario, estos datos sugieren que la insulina Aspart disminuye el riesgo de cáncer o, dicho de otra manera, sugiere que tendría un efecto protector contra en cáncer. El análisis se realizó sobre 175,859 pacientes, de los cuales

31,109 tuvieron exposición a insulina aspart y 144,750 estuvieron expuestos a terapias diferentes de insulina aspart. En el grupo de expuestos se presentaron 1,192 eventos de cáncer y en el grupo de no expuestos se presentaron 5,186 eventos.

En la figura 11 se presenta el análisis combinado de los estudios para el riesgo de cáncer relacionado con el uso de Insulina Lispro, mediante un diagrama de bosque. El gráfico muestra los datos de los estudios individuales y una representación del peso estadístico de cada estudio utilizando el modelo de efectos aleatorios; el peso estadístico está expresado en porcentaje de acuerdo al número de participantes. En cada caso se especifica riesgo relativo y los intervalos de confianza.

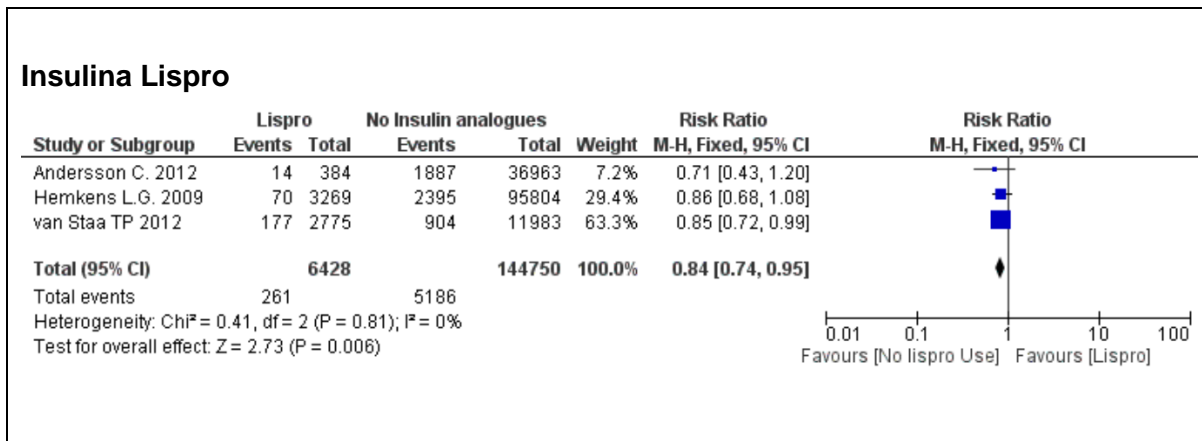


Figura 11. Diagrama de bosque: uso de Insulina Lispro vs Insulina Humana (o no uso de Insulina Lispro) y el riesgo de cáncer.

Los resultados del meta-análisis indican que no existe relación relevante entre el uso de insulina Lispro (RR= 0.84, IC95%= 0.74 – 0.95; P=0.006) y el aumento de riesgo de desarrollo de cáncer. Al igual que lo observado con Glargina y Aspart, la insulina Lispro parece tener también un efecto protector, debido a que el intervalo de confianza es menor que la unidad. El análisis se realizó sobre 151,178 pacientes, de los cuales 6,428 tuvieron exposición a insulina lispro y 144,750 estuvieron expuestos a terapias diferentes de insulina lispro. En el grupo de expuestos se presentaron 261 eventos de cáncer y en el grupo de no expuestos se presentaron 5,186 eventos.

No se encontró ningún estudio de cohorte que evaluara Insulina Glulisina y que además cumpliera los criterios de inclusión establecidos para esta revisión sistemática.

En la figura 12 se presentan los resultados del tratamiento estadístico que compara el uso de Insulina Glargina vs. Insulina Humana (o no uso de Insulina Glargina) y el riesgo de cáncer, ajustado por sexo para hombres. Se especifica el riesgo relativo y IC95%. Cabe aclarar que no se trata de un análisis comparativo entre géneros, sino un análisis independiente para cada uno.

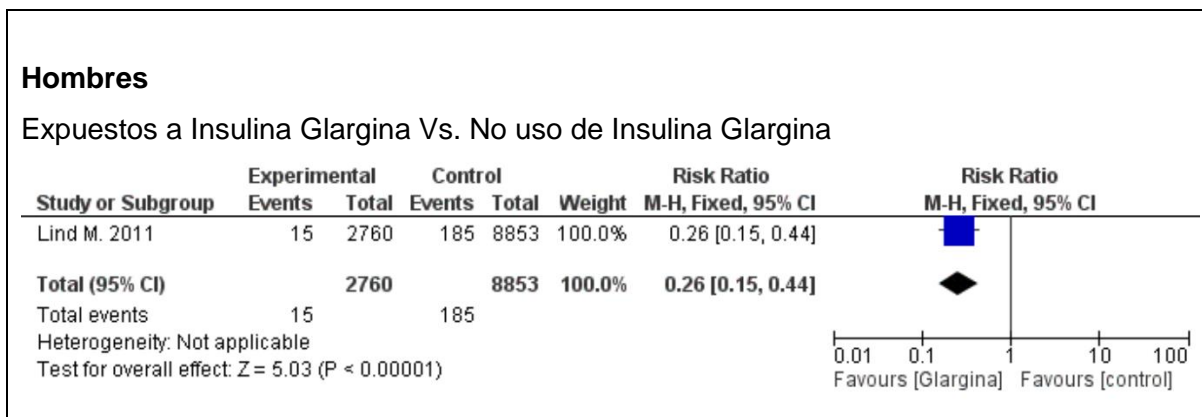


Figura 12. Diagrama de bosque: uso insulina glargina y el riesgo de cáncer, ajustado por sexo (Hombres).

El análisis de subgrupos realizado sobre los pacientes expuestos a insulina glargina de género masculino indica que no existe asociación relevante de este género con un mayor riesgo de cáncer (RR= 0.26, IC95%= 0.15 – 0.44; P<0.00001). Debido a que el riesgo relativo es inferior a la unidad, entonces podría sugerirse que la insulina glargina tiene efecto protector. El análisis se realizó sobre 11,613 pacientes hombres, de los cuales 2,760 tuvieron exposición a insulina glargina y 8,853 estuvieron expuestos a terapias diferentes de insulina glargina. En el grupo de expuestos se presentaron 15 eventos de cáncer y en el grupo de no expuestos se presentaron 185 eventos.

En la figura 13 se presentan los resultados del tratamiento estadístico que compara el uso de Insulina Glargina vs. Insulina Humana (o no uso de Insulina Glargina) y el riesgo de cáncer, ajustado por sexo para Mujeres. Se especifica el riesgo relativo y IC95%.

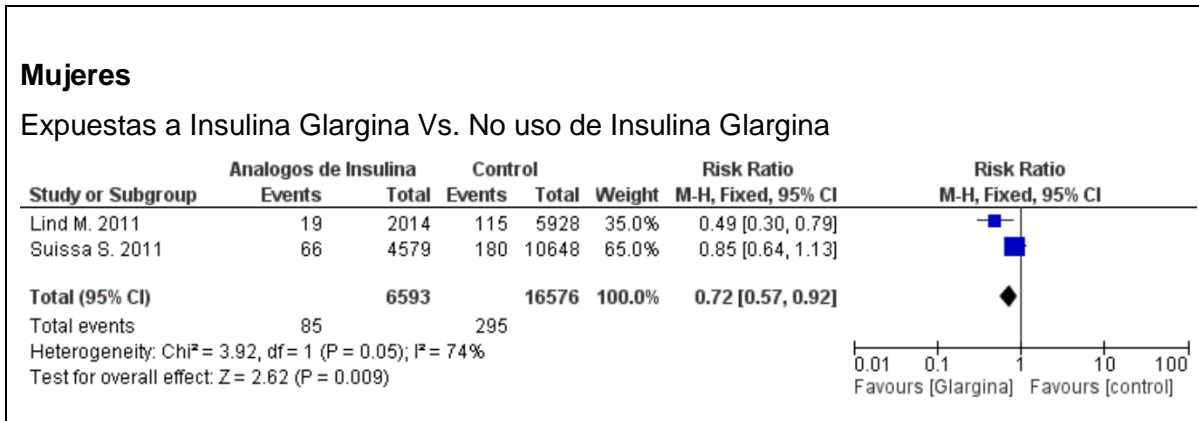


Figura 13. Diagrama de bosque: uso de insulina glargina y el riesgo de cáncer, ajustado por sexo (Mujeres).

El análisis realizado sobre las pacientes de sexo femenino expuestas a insulina glargina indica que no existe asociación relevante de este género con un mayor riesgo de cáncer (RR= 0.72, IC95%= 0.57 – 0.92; P<0.009). Debido a que el riesgo relativo es inferior a la unidad, entonces podría sugerirse que la insulina glargina tiene efecto protector, sin embargo, protege más al género masculino debido a que tiene un riesgo relativo menor que el femenino. El análisis se realizó sobre 23,169 pacientes de sexo femenino, de los cuales 6,593 tuvieron exposición a insulina glargina y 16,576 estuvieron expuestos a terapias diferentes de insulina glargina. En el grupo de expuestos se presentaron 85 eventos de cáncer y en el grupo de no expuestos se presentaron 295 eventos.

3.5 Sesgos de publicación

En el gráfico *funnel plot* se ubica una medida del tamaño de los estudios en el eje vertical en función de la medida del efecto analizado en el eje horizontal; la línea vertical localiza el efecto global calculado en el meta-análisis. Los estudios de gran tamaño aparecen en la parte superior debido a que son los que más contribuyen con el efecto medio; los estudios de pequeño tamaño aparecen en la parte inferior y muestran una mayor dispersión, de ahí su típica figura de embudo invertido⁵⁴.

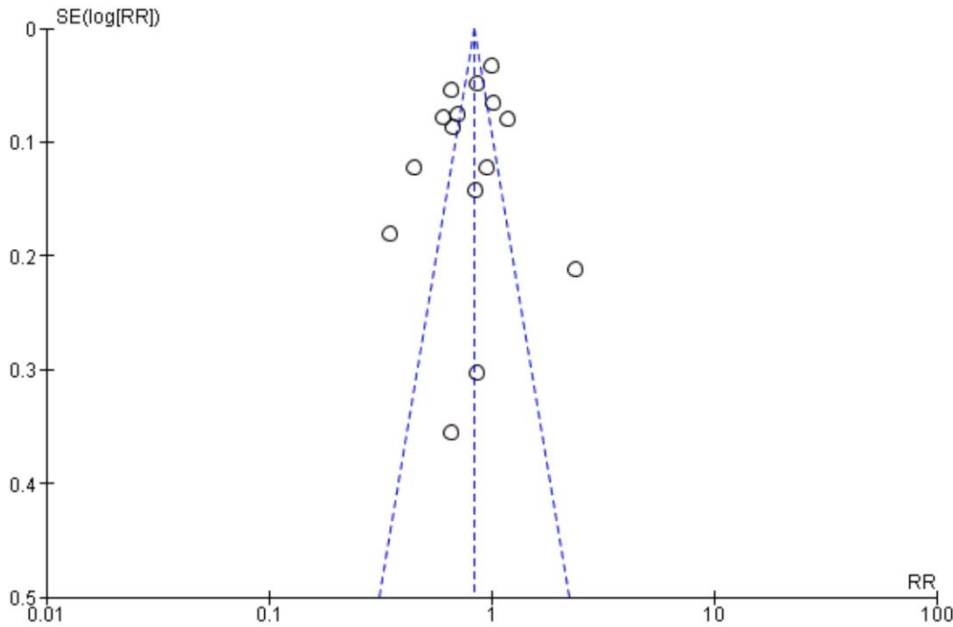


Figura 14. Gráfico de embudo (*Funnel Plot*) para los resultados del meta-análisis

Se observa que los estudios se distribuyen a lado y lado del eje central y que el gráfico presenta similitud a un embudo invertido; debido a esta simetría, se puede decir que los estudios son precisos (es decir, tienen un bajo error estándar) y que el sesgo de publicación es bajo.

3.6 Artículos retirados o corregidos

El 21/MAY/2014 se realiza una búsqueda en las bases de datos para identificar artículos que han sido retirados o comentados después de su publicación y que hagan parte de la revisión cualitativa. No se encontraron artículos retirados o corregidos, y los comentarios que originan algunos artículos sólo tienen como objetivo solicitar/anexar información adicional o solicitar/brindar aclaraciones de lo publicado, no involucra en ningún caso la validez de la información.

Discusión

Se realizó una revisión sistemática en la que se establecieron claramente los criterios de inclusión y se seleccionaron 15 artículos para realizar el meta-análisis; se cumplió con uno de los principales retos de las revisiones sistemáticas: identificar todos los estudios relevantes según el alcance de la estrategia de búsqueda. Sin embargo, no fue posible incluir los estudios no publicados, lo cual es recomendado por la literatura para disminuir los sesgos⁵¹. Se estima que sólo un tercio de los meta-análisis incluyen estudios no publicados por el costo en tiempo y dinero que conlleva el proceso de recolección de la información, por lo que se considera que los meta-análisis y revisiones sistemáticas son todavía herramientas nuevas en proceso de perfeccionamiento y revisión constante¹¹¹.

Los resultados del meta-análisis indican que no existe relación relevante entre el uso de insulina Glargina (RR= 0.80, IC95%= 0.69–0.93; P<0.00001), Detemir (RR= 0.61, IC95%= 0.37–1.01; P=0.05), Aspart (RR= 0.71, IC95%= 0.63–0.80; P<0.00001) y Lispro (RR= 0.84, IC95%= 0.74–0.95; P = 0.006) y el aumento de riesgo de desarrollo de cáncer. De hecho, en nuestro estudio se encontró que los análogos Glargina, Aspart y Lispro reducen el riesgo relativo y podrían ser factores protectores. En el caso de Detemir, aunque los resultados se consideran estadísticamente no significativos, pareciera tener también una cierta tendencia a la protección. Pese a los resultados, no puede descartarse la posibilidad que la insulina glargina o los demás análogos puedan aumentar el riesgo de cáncer. Se necesitan estudios adicionales, con periodos prolongados de seguimiento, para comprender la asociación entre insulina glargina y la aparición del cáncer.

De los artículos incluidos en el meta-análisis, tres estudios encontraron que la insulina glargina tenía asociación positiva con el aumento de riesgo de desarrollo de cáncer^{59,64,67}, uno de ellos tuvo un resultado estadísticamente no significativo dado que sus intervalos de confianza cruzan la unidad⁶⁴. Respecto a Insulina Detemir, uno de cuatro estudios incluidos mostró asociación con un mayor riesgo de cáncer⁶⁶, sin embargo, el resultado se considera estadísticamente no significativo dado que sus intervalos de confianza cruzan la unidad. En el caso de insulina Lispro e Insulina Aspart, todos los estudios encontrados y analizados no presentan asociación con aumento de riesgo de desarrollo de cáncer.

Se evidenció heterogeneidad estadística entre los estudios; esta heterogeneidad se esperaba debido a que en cada estudio se emplearon condiciones variables asociadas al tipo de diseño, al método para recolectar la información, al tipo de análisis y a las características de intervención; además, no deben descartarse las diferencias más o menos sutiles que existen entre los pacientes, lo cual hace que los resultados ponderados de los estudios individuales difieran entre sí más de lo que se esperaría debido al azar.

A pesar de la heterogeneidad estadística observada entre los estudios analizados, existe homogeneidad en cuanto a las características clínicas determinantes en este estudio: los análisis parten de pacientes sin cáncer que se exponen al uso de solo un análogo a la vez para determinar si a determinado tiempo ha desarrollado cáncer, en todos los casos se trata de pacientes adultos y por lo tanto se consideran válidas las conclusiones¹¹¹. El grupo de estudios analizados para determinar el riesgo asociado a Insulina Lispro mostró homogeneidad estadística.

El modelo de efectos aleatorios, a diferencia del modelo de efectos fijos, supone la presencia de heterogeneidad: se esperan diferencias entre los estudios que no son sólo causadas por el azar. Al utilizar el modelo de efectos aleatorios no asumimos que sólo hay un verdadero efecto para todos los estudios, en lugar de ello, aceptamos que cada

estudio tiene su propio peso específico en el estudio y que, más allá del error aleatorio, hay diferencias reales en los efectos subyacentes siendo medidos por cada estudio.

En el modelo de efectos aleatorios los intervalos de confianza son más anchos, lo que indica que tenemos una mayor incertidumbre respecto a nuestra estimación del efecto medio de lo que tendría la estimación de un solo efecto mediante el modelo de efectos fijos; sin embargo, debe considerarse que de elegirse el modelo de efectos fijos, si es cierto que tendríamos una estimación del efecto más preciso, con intervalos de confianza más estrechos, pero esa estimación precisa podría no ser realmente aplicable a todas las poblaciones, contextos y variaciones sobre la intervención; y el efecto podría ser poco realista al ignorar la heterogeneidad de nuestro estudio.

El análisis de subgrupos realizado sobre los pacientes expuestos a insulina glargina de género masculino (Figura 10) indica que no existe asociación relevante de éste con un mayor riesgo de cáncer (RR= 0.26, IC95%= 0.15 – 0.44; P<0.00001). Asimismo, el análisis realizado sobre las pacientes de género femenino expuestas a insulina glargina (ver figura 11) reveló que no existe asociación relevante de éste con un mayor riesgo de cáncer (RR= 0.72, IC95%= 0.57 – 0.92; P=0.009). En ambos casos, la insulina glargina se consideraría un factor que disminuye el riesgo de cáncer debido a que sus valores de riesgo relativo son inferiores a la unidad.

La utilización de la herramienta STROBE como una lista de chequeo permite revisar puntos esenciales en los estudios observacionales utilizados en las revisiones sistemáticas; estos puntos se refieren a diversos aspectos de los artículos como el título y el resumen, introducción, metodología, resultados, discusión de resultados y otros apartados relevantes. Luego de tabular el resultado de cada uno de éstos aspectos para los estudios incluidos en esta revisión sistemática, se pudo determinar la frecuencia con que se suministró información relevante como descripción de la dosis y frecuencia de uso de los análogos de insulina, características clínicas de los pacientes incluidos, métodos de seguimiento a los pacientes, entre otras.

El debate sobre la asociación entre análogos de insulina, particularmente Insulina Glargina y el aumento en el riesgo de desarrollo de cáncer, a nivel epidemiológico, se origina con el estudio de Hemkens et al. (2009)⁵⁵, donde se realizó seguimiento a un grupo de pacientes diabéticos de origen alemán, sin diagnóstico de cáncer, expuestos durante casi 2 años a Insulina Glargina, Aspart y Lispro vs. Insulina Humana. Dicho estudio determinó aumento de riesgo entre el uso de insulina glargina y el desarrollo de cáncer; determinó además que la relación era directamente proporcional a la dosis y descartó el aumento de riesgo de cáncer para los análogos Aspart y Lispro. Luego, se han publicado estudios que indican mitogenicidad de algunos análogos de la insulina, especialmente en el caso de la insulina Glargina^{10,12,18}.

Un segundo estudio por Colhoun (2009)⁵⁹ analiza los pacientes diabéticos incluidos en la base de datos clínica *Scottish Care Information – Diabetes Collaboration* (SCI-DC), con sobresaliente relevancia dado que la base de datos incluye casi 99% de la población escocesa; los autores clasificaron los pacientes sobre la base de su exposición a través del período de seguimiento: grupo expuesto a insulina glargina, grupo expuesto a insulina diferente a glargina y grupo de pacientes usuarios tanto de insulina glargina como insulina diferente de glargina; adicionalmente, se dividen los pacientes en dos grupos con diferente tiempo de seguimiento: Cohorte A con 3 meses de seguimiento (Julio a Octubre de 2003) y cohorte B con casi 4 años (entre 1/ENE/2002 y 31/DIC/2005). Los autores concluyen que los pacientes tratados con monoterapia de insulina glargina tienen un riesgo relativo ajustado significativamente mayor para desarrollo de cáncer (riesgo relativo 1.55 IC95% 1.01-2.37), especialmente cáncer de mama, sin embargo, mencionan que los resultados deben ser tomados con cautela debido a que hubo diferencias significativas en las características basales de los pacientes incluidos en los grupos. Los autores no evaluaron la incidencia de la dosis de insulina glargina.

La controversia tomó fuerza con el estudio Sueco de Ljung, R et al. (2011)⁶⁴ publicado en 2011, donde se describen los resultados del seguimiento realizado a 114.841 pacientes diabéticos mayores de 18 años de edad, sin antecedentes de cáncer, divididos en tres grupos: grupos de pacientes con monoterapia de Insulina glargina, grupo de pacientes con terapia combinada de Insulina Glargina y otras insulinas y por último, el tercer grupo de pacientes con terapia de insulina diferente a insulina glargina, se determinó un riesgo relativo para cáncer de mama de 1,97 (95% IC, 1.29 - 3.00).

De otro lado, se han publicado estudios que no reflejan asociación entre los análogos de insulina y el aumento de riesgo de desarrollo de cáncer¹³ e incluso, existen publicaciones donde se descalifica la calidad metodológica del estudio de Hemkens et al (2009)⁵⁵ o se niega la posibilidad de atribuir causa efecto al uso de insulina Glargina y cáncer¹⁹.

El estudio de fase IV para insulina glargina, publicado por Rosenstock et al (2009)¹¹², ratifica la seguridad del medicamento comercializado por Sanofi-aventis. En el estudio se describe el análisis de dos grupos, el primero expuesto a insulina glargina y el segundo expuesto a insulina NPH, ambos con un seguimiento mayor a 4 años y comparables en cuanto tiempo de duración de la diabetes e índice de masa corporal; el análisis estadístico concluye un riesgo relativo para insulina glargina de 0.90 (IC95%, 0.64 – 1.26). El número de pacientes que presentaron cáncer de seno es similar en ambos grupos: tres pacientes en el grupo de insulina glargina y cinco pacientes en el grupo de insulina NPH.

En el tiempo previo a la comercialización de los análogos de insulina, el control glicémico en las personas con diabetes tipo I y personas con diabetes tipo II en las que el páncreas deja de ser funcional se realizaba en gran medida mediante la administración de insulina humana; el control resultaba difícil debido a su farmacocinética y su tendencia a autoasociarse y generar hexámeros que se inyectan en la región subcutánea y que solo pasan a la sangre cuando se encuentran en su forma monomérica³⁵, y supone un retraso en la liberación y un elevado riesgo de hiperglicemia postprandial.

Los análogos de insulina de corta y larga acción se desarrollaron en los últimos años y se diferencian de la insulina humana porque se han modificado las secuencias de aminoácidos, lo que ha alterado su farmacocinética. Estos fármacos ofrecen la posibilidad de mejorar el control glicémico ya que pueden dosificarse de manera que se imite la liberación endógena y se consiga el perfil plasmático deseado, incluyendo tanto los picos de secreción rápida como el nivel basal. Sin embargo, se ha descrito que los análogos de insulina tienen propiedades mitogénicas y anti-apoptóticas^{35,113,114}. Se

evidenció en pruebas de laboratorio que los análogos de insulina, debido a las modificaciones estructurales, causan estimulación prolongada del receptor de insulina o estimulación excesiva del receptor IGF-1⁹, se cree también que dichas modificaciones pueden alterar la activación de la vía intracelular post-receptor¹¹⁵. Actualmente se reconoce como válida la asociación entre la expresión o activación del receptor IGF-1 y riesgo de cáncer¹¹⁵; el factor de crecimiento insulínico tipo I y el factor de crecimiento insulínico tipo II, con sus respectivos receptores, están involucrados en la regulación del crecimiento somático, proliferación celular, transformación y apoptosis¹¹⁶.

A pesar de elevado costo respecto a la insulina Humana y la insulina NPH y la controversia desde el punto de vista de seguridad desatada en torno al uso de análogos de insulina, las ventas de insulina glargina siguen en aumento. El mercado para insulina glargina de hecho podría estar en expansión; en septiembre del 2013 la Alianza Boehringer Ingelheim y Lilly anunció que radicó la solicitud de autorización de comercialización de LY2963016 (una nueva insulina glargina) ante la EMA (Agencia Europea del Medicamento)¹¹⁷.

Dado que el objetivo de este análisis era establecer la relación entre la insulina glargina y los análogos de insulina con el cáncer, no se evaluó la influencia de los análogos de insulina en el riesgo de desarrollo de cáncer por sitio determinado en el organismo.

Resultados similares a los encontrados en este estudio se encontraron para Insulina Glargina en el meta-análisis realizado por Xinli Du et al. (2012)¹¹⁸, donde se incluyeron siete estudios de cohorte y se encontró que la incidencia de cáncer no tuvo diferencias significativas en los pacientes tratados con insulina glargina en comparación con los pacientes tratados con otras insulinas.

Colmers et al. (2012)¹¹⁹ realizó un meta-análisis con estudios de cohorte y estudios de casos y controles publicados en bases de datos médicas y encontró que las asociaciones entre el uso de insulina e insulina glargina y la incidencia de cáncer es variable y

depende de la localización del cáncer y la población de estudio definida; así, el estudio determinó que tanto los pacientes con diabetes tipo 2 usuarios de insulina como los pacientes con diabetes tipo 2 usuarios de insulina glargina, presentan un mayor riesgo de cáncer de páncreas comparados con el no uso de estas, el uso de insulina glargina se asoció con disminución de riesgo de cáncer colorrectal¹¹⁹.

Loacara et al. (2014)¹²⁰ realizó un estudio con 79,869 pacientes diabéticos mayores de 40 años con más de seis meses de exposición a insulina glargina a los cuales se hizo un seguimiento promedio de 4.7 ± 1.9 años y encontró que la exposición a insulina glargina está asociada con un menor riesgo de mortalidad por cáncer en general, el riesgo de mortalidad por cáncer de seno y cáncer pancreático disminuyó notablemente, el riesgo de mortalidad por cáncer de pulmón, colorrectal, hígado y tracto genitourinario no se vio afectado significativamente por la exposición a insulina glargina.

Simó et al. (2014)¹²¹ evaluó el impacto de algunos agentes hipoglicemiantes, entre los cuales se encuentran insulina glargina, insulina Detemir e insulina humana, en el riesgo de cáncer en 275,164 pacientes con diabetes tipo 2; el estudio de casos y controles no determinó diferencias significativas en el riesgo de cáncer con ninguno de los análogos de insulina y concluyó que los tratamientos para la diabetes no incrementan el riesgo de cáncer asociado a diabetes tipo 2.

4.1 Calidad de la evidencia

Existen diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas similares entre sí; las escalas jerárquicas permiten determinar la calidad y el rigor científico de la información disponible procedente de meta-análisis y de ensayos aleatorizados y controlados¹²².

Una de las escalas jerárquicas ampliamente utilizada fue propuesta por el Grupo de trabajo canadiense sobre el examen periódico de salud (*Canadian Task Force on the Periodic Health Examination*), quien propone una escala de I a III, siendo I el nivel con mayor calidad de evidencia científica y III el grado más bajo (el nivel II tiene 3 subclasificaciones). Los aspectos del diseño asociados a mayor rigor científico son: asignación aleatoria a los grupos experimental y de control de la intervención, sentido prospectivo del estudio, enmascaramiento de pacientes e investigadores, entre otras. Bajo este esquema, el nivel de calidad de la evidencia científica para el meta-análisis realizado en este trabajo es II-2: Evidencia obtenida a partir de estudios de cohorte o caso-control, realizados preferentemente en más de un centro o grupo de investigación¹²².

Aunque las revisiones sistemáticas utilizan a menudo ensayos clínicos, y considerando que en la clasificación de jerarquía de calidad por diseño están en niveles superiores los ensayos clínicos controlados y aleatorizados y los ensayos clínicos no aleatorizados, en algunos casos las consideraciones éticas suponen la posibilidad de realizar estudios de tipo observacional en el que se hace un seguimiento a un grupo de personas (una cohorte) durante un tiempo determinado con el objetivo de evaluar la aparición del evento; no es éticamente aceptable, en este momento histórico, realizar estudios clínicos con el objetivo de buscar el desenlace de desarrollo de cáncer, por lo que en esta revisión sistemática se acoge la evidencia científica existente y se acepta el nivel de calidad como buena, teniendo en cuenta que la medicina basada en la evidencia acepta las revisiones sistemáticas elaboradas a partir de estudios de cohorte¹²³.

Las revisiones sistemáticas y meta-análisis son el resultado de un intenso trabajo de búsqueda, identificación, selección de estudios, toma de decisiones y síntesis en el cual se intenta extraer la verdad a partir estudios que responden a una pregunta en común. Sin embargo, existe controversia respecto a su valoración y contribución a la ciencia médica. Algunos autores creen que no hacen parte de la ciencia estadísticamente exacta¹²⁴ y otros piensan que su calidad sistemática y reproducible le confieren credibilidad para actualizar conceptos que de otra manera se daría a modo más lento¹¹¹, incluso suponen ventajas respecto a los inconvenientes que suelen presentar las

revisiones tradicionales o narrativas; en cualquier caso, los resultados extraídos deben ser interpretados cautelosamente.

4.2 Potenciales sesgos y limitaciones de la revisión

La elaboración del protocolo de revisión previo a la búsqueda, con objetivos claros y criterios establecidos, disminuye el riesgo de sesgo de selección por parte del autor de la revisión.

Con la búsqueda rigurosa y exhaustiva de las bases de datos, se persigue revisar la mayor cantidad de publicaciones posible para detectar estudios que cumplan los criterios de inclusión predeterminados, lograr una amplia participación y disminuir así el riesgo de sesgo. Sin embargo, dado que se las búsquedas exhaustivas de la literatura no son suficientes en sí mismas para prevenir el riesgo de algunos sesgos⁵¹, se midió el sesgo de publicación, uno de los sesgos más frecuentes en las revisiones sistemáticas⁵¹, mediante un gráfico de embudo (*funnel plot*); el gráfico mostró un bajo sesgo de publicación, lo que sugiere que la probabilidad que el sesgo de publicación haya modificado sustancialmente los resultados es baja y confiere validez al meta-análisis.

Desde el punto de vista de riesgo de sesgo, se considera importante la participación de un segundo autor en la revisión para evaluar los estudios a incluir, evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, obtener datos y revisar la extracción de datos y los análisis, sin embargo, a pesar que la bibliografía recomienda tener un segundo revisor⁵¹, por motivos relacionados con los requisitos de la Universidad Nacional respecto a la elaboración de trabajos de tesis, no se tuvo en cuenta esta recomendación.

Se revisaron los conflictos de intereses declarados por los autores y se encuentra un artículo con riesgo potencial de sesgo asociado a la posible alteración de la independencia: dos de los tres autores del trabajo recibieron recursos económicos por parte de algunas industrias manufactureras de productos relacionados con la diabetes como Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Medtronic, Novo Nordisk, Roche and Sanofi-Aventis⁵⁸; teniendo en cuenta lo anterior, realizamos un análisis de sensibilidad para determinar en

qué medida las conclusiones podrían afectarse si se excluyera este estudio, catalogado como de alto riesgo de sesgo y se encuentra que los resultados permanecen inalterados.

Existe un riesgo de sesgo que se encuentra fuera de nuestro alcance; consiste en información faltante sobre detalles de la metodología o los resultados publicados, por ejemplo, ningún autor declara desgaste, no existe evidencia de que los autores de las investigaciones hayan encontrado la causa del desgaste en caso de que hubiese existido y que se haya descartado o asociado con el uso de la intervención.

El hecho que sólo se hayan tenido en cuenta los estudios publicados en inglés, se asocia con un posible riesgo de sesgo al excluir estudios relevantes¹⁷. Otra limitación está asociada al hecho que sólo se hayan tenido en cuenta estudios publicados en revistas médicas; si bien es cierto que estos estudios han superado un proceso de revisión por pares y se consideran fiables, el posible sesgo está en que en estas revistas es menos probable que se publiquen resultados no concluyentes o negativos y su exclusión puede sesgar los resultados de la revisión¹⁷, una búsqueda manual en revistas o actas de congresos, contactos con personas expertas en el tema, etc., podrían robustecer este aspecto. Un tercer aspecto limitante radica en el hecho que la revisión bibliográfica se haya llevado a cabo por un revisor, en lugar de dos como aconseja la literatura⁵¹.

Otra limitación es que no pudo evaluarse la asociación de la dosis de los análogos de insulina con el riesgo de cáncer; esto porque muchos estudios no especifican detalles de utilización de estos medicamentos como dosis, frecuencia, etc.

Se excluyeron estudios con tiempo de seguimiento inferior a 3 meses debido a que no se considera tiempo suficiente para desarrollar y diagnosticar el cáncer como medida de desenlace derivado de la utilización de análogos de insulina.

Se determinó realizar el meta-análisis con estudios de cohorte debido a que gracias a los principios éticos básicos que rigen la investigación clínica, no es posible realizar ensayos de exposición buscando desenlaces como cáncer. Se excluyeron pacientes menores de 14 años, mujeres en estado de gestación y mujeres lactantes por tratarse de estados especiales donde se presentan particularidades a nivel terapéutico.

A la hora de interpretar los resultados, debe considerarse que antes que el médico tome la decisión de prescribir insulina glargina a los pacientes con diabetes tipo II, éstos reciben terapias basadas en hipoglucemiantes orales como Metformina y Sulfonilureas; se ha dicho recientemente que la Metformina tiene efecto anti-tumoral, lo que podría sesgar los resultados posteriores de la exposición a glargina u otros análogos de insulina.

A pesar de las limitaciones metodológicas inherentes al tipo de estudio y siguiendo los criterios de evaluación de la herramienta AMSTAR¹²⁵, se considera que la revisión sistemática realizada es de adecuada calidad y que se obtuvo a partir de una metodología explícita y reproducible, ver detalles de la evaluación en la tabla 4-1.

Tabla 4-1. Aplicación del criterio AMSTAR en la evaluación de la revisión sistemática.

Evaluación	Pregunta/Criterio	Detalles
☑	¿Hubo Diseño “a priori”?	Hubo diseño “a priori”: se definió la pregunta de investigación y los criterios de aceptación antes de iniciar la revisión.
☒	¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de datos?	Se realizó la extracción de datos por solo un revisor.
☑	¿Se realizó una búsqueda amplia de la literatura?	La búsqueda se llevó a cabo en tres fuentes electrónicas. El informe señala las fechas de búsqueda, actualización y las bases de datos utilizadas. Se especifican las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda.
☑	¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión?	Se revisó la base de datos OpenGrey para incluir los estudios de literatura gris.
☑	¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos?	Se elabora lista de artículos incluidos y excluidos.
☑	¿Se entregan las características de los estudios?	Se incluye la información esencial, en tablas, de los estudios originales, como el tipo de participantes, intervenciones y los desenlaces evaluados en cada estudio.

<input checked="" type="checkbox"/>	¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios?	Se describieron los métodos de evaluación a priori. Se realiza una valoración crítica de los estudios obtenidos de la literatura, identificando en ellos posibles fuentes de sesgos. Se utilizaron criterios explícitos de evaluación de la calidad metodológica.
<input checked="" type="checkbox"/>	¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?	Se consideran los resultados del rigor metodológico y calidad científica en el análisis y las conclusiones de la revisión, y se declara explícitamente en la formulación de recomendaciones.
<input checked="" type="checkbox"/>	¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?	Se realizó el test para evaluar la homogeneidad (Chi cuadrado), para asegurar que los estudios son combinables.
<input checked="" type="checkbox"/>	¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?	Se realiza una evaluación del sesgo de publicación, incluye grafico "funnel plot".
<input checked="" type="checkbox"/>	¿Fueron declarados los conflictos de interés?	Se declararon los conflictos de intereses. Las conclusiones derivan directamente de los resultados de la revisión, no se plantean como ciertas asociaciones que no hayan sido debidamente demostradas, no se exagera o distorsiona la información derivada de los resultados. Se hace uso preciso del lenguaje.

4.3 Perspectivas

Dado que por razones éticas, no es posible llevar a cabo un estudio clínico controlado y aleatorizado que busque el posible desarrollo de cáncer en seres humanos, se hace necesario continuar analizando la información que arrojan los estudios observacionales respecto a la magnitud del riesgo del uso de análogos de insulina; sin embargo, se podría enriquecer la información contemplando indicadores de adherencia al tratamiento y detalles asociados a la terapia como marca, dosis, modo de suministro, momento de suministro, etc., lo que facilitaría sacar conclusiones y establecer asociaciones.

Se recomienda que futuros estudios tengan mayor tiempo de exposición a los análogos de insulina, con estudios cortos no se garantiza un grado de exposición suficiente, lo que potencialmente puede influir en el desarrollo de cáncer.

Es recomendable establecer periodos más largos de seguimiento luego de la exposición a los análogos, dado que se asume que el riesgo de cáncer después de exposición acumulativa no vuelve a cero después de suspender su uso⁵⁷ (es decir, en caso de cambiar a otro tipo de insulina). Sería enriquecedor investigar si hay aumento en la mortalidad asociada al uso de los análogos de insulina.

Conclusiones

- No se encontró asociación entre el uso de insulina glargina y aumento de riesgo de desarrollo de cáncer, de hecho se encontró un posible efecto protector. El análisis se realizó sobre 618,666 pacientes, de los cuales 175,209 tuvieron exposición a insulina glargina y 443,457 estuvieron expuestos a terapias diferentes de insulina glargina.
- No se encontró asociación entre el uso de insulina detemir y aumento de riesgo de desarrollo de cáncer; el análisis se realizó sobre 110,049 pacientes, de los cuales 20,425 tuvieron exposición a insulina detemir y 89,624 estuvieron expuestos a terapias diferentes de insulina detemir.
- No se encontró asociación entre el uso de insulina aspart y aumento de riesgo de desarrollo de cáncer, de hecho se encontró un posible efecto protector. El análisis se realizó sobre 175,859 pacientes, de los cuales 31,109 tuvieron exposición a insulina aspart y 144,750 estuvieron expuestos a terapias diferentes de insulina aspart.
- No se encontró asociación entre el uso de insulina lispro y aumento de riesgo de desarrollo de cáncer, de hecho se encontró un posible efecto protector; el análisis se realizó sobre 151,178 pacientes, de los cuales 6,428 tuvieron exposición a insulina lispro y 144,750 estuvieron expuestos a terapias diferentes de insulina lispro.
- No se encontró asociación entre el uso de análogos de insulina y aumento de riesgo de desarrollo de cáncer por sexo. El análisis se realizó sobre 11,613 pacientes de sexo masculino, de los cuales 2,760 tuvieron exposición a insulina

glargina y 23,169 pacientes de sexo femenino, de las cuales 6,593 tuvieron exposición a insulina glargina.

- Debido a los criterios de inclusión, estas conclusiones son válidas para pacientes diabéticos que desarrollan cáncer al exponerse monoterapia de análogos de insulina respecto a los pacientes que se exponen a otro tipo de terapia para la diabetes o no terapia hipoglicemiante.

Bibliografía

1. Observatorio Nacional de Salud. Segundo informe. Mortalidad 1998-2011 y situación de salud en los municipios de frontera terrestre en Colombia. Bogotá: 2013.
2. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Chapter 1: Burden- mortality, morbidity and risk factors. [Libro electrónico] Italia: 2011 [consultado Julio 2011]. Disponible en http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf
3. Shaw J, Sicree R, Zimmet P. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical practice*. 2010; 87(1): 4-14.
4. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 1998; 15(7): 539-53.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*. 2012; 35(S1): S64-S71.
6. Borgoño C, Zinman B. Insulins: Past, Present, and Future. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*. 2012;41: 1-24.
7. Hernández A, Solá E, García K, Verge D. Seguridad de los análogos de insulina: qué evaluar, cómo hacerlo y cómo interpretar los resultados. *Endocrinología y Nutrición*. 2010; 57(8): 376–380.

8. INVIMA [Página principal en internet]. Consultas, registros y documentos asociados. Colombia. [Consultado octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.invima.gov.co>
9. Pollak M, Russel-Jones D. Insulin analogues and cancer risk: cause for concern or cause célèbre?. *The International Journal of Clinical Practice*. 2010; 64(5): 628–636.
10. Lind M, Fahlén M, Eliasson B, Odén A. The relationship between the exposure time of insulin glargine and risk of breast and prostate cancer: an observational study of the time-dependent effects of antidiabetic treatments in patients with diabetes. *Primary Care Diabetes*. 2012; 6(1): 53-59.
11. Liu S, Li Y, Lin T, Fan X, Liang Y, Heemann U. High dose human insulin and insulin glargine promote T24 bladder cancer cell proliferation via PI3K-independent activation of Akt. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011; 91(2): 177 – 182.
12. Ghosal S, Stephens J, Van Deventer A, Mital V, Jayasinghe P, Khan M, et al. Critical appraisal of the recent data published on the link between insulin and cancer. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2011; 5(4): 211 – 213.
13. Fagot J, Blotière P, Ricordeau P, Weill A, Alla F, Allemand H. Does Insulin Glargine Increase the Risk of Cancer Compared With Other Basal Insulins? A French nationwide cohort study based on national administrative databases. *Diabetes Care*. 2012; 36(2): 294-301.
14. Sciacca L, Le Moli R, Vigneri R. Insulin Analogs and cancer. *Frontiers in Endocrinology*. 2012; 3(21): 1-9.
15. Guerra J, Muñoz P, Santos J. Las revisiones sistemáticas, niveles de evidencia y grados de recomendación. *Atención Primaria en la Red*. Octubre 2003. Disponible en <http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/archivos/Lectura19.pdf>
16. Manterola C. Revisión Sistemática de la Literatura. Síntesis de la Evidencia. *Revista Médica Clínica las Condes*. 2009; 20(6): 897-903.

17. Ferreira I, Urrútia G, Coello P. Revisiones sistemáticas y meta-análisis: bases conceptuales e interpretación. *Revista Española de Cardiología*. 2011; 64(8): 688-696.
18. Varewijck A, Janssen J. Insulin and its analogues and their for the IGF1 receptor. *Endocrine-Related Cancer*. 2012; 19: 63-75.
19. Morimoto S. Mecanismos moleculares que intervienen en la regulación de la síntesis de insulina por glucosa. *Revista del Hospital General Dr. Manuel Gea González*. 2000; 3(3): 118-120.
20. Rosta A. Diabetes and cancer risk: oncologic considerations. *Orvosi Hetilap*. 2011; 152(29): 1144-1155.
21. Leroith D, Taylor S, Olefsky J. Diabetes Mellitus. [Libro electrónico] 3a ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004 [Consultado: Julio de 2012]. Disponible en <http://expertscape.com/au/diabetes+mellitus/LeRoith,+D>.
22. Quinteros J, Arteaga A. Insulinas hoy y mañana. Temas de Medicina Interna. Octubre 2001. Disponible en <http://escuela.med.puc.cl/publ/TemasMedicinaInterna/insulinas.html>
23. Eyzaguirre F, Codner E. Análogos de Insulina: en búsqueda del reemplazo fisiológico. *Revista Médica de Chile*. Febrero 2006; 134(2): 239-250.
24. Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Medicina. Curso Integrado de Clínicas Médico-quirúrgicas MEC – 231A. Fisiología del páncreas endocrino. 2001. [Consultado: Julio de 2012]. Disponible en: http://escuela.med.puc.cl/paginas/Cursos/tercero/IntegradoTercero/mec231_42.html
25. Ampudia F, Rosenstock J. Estrategias de insulinización en la diabetes mellitus tipo 2. *Avances en Diabetología*. 2008; 24(1): 7.
26. Farmacología médica. Nicandro Mendoza Patiño. 2008 Editorial Médica Panamericana: UNAM, Facultad de Medicina. México. ISBN 978-968-7988-4-3.
27. Saltiel A, Kahn R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001; 414: 799-806.

28. De Meyts P. The insulin receptor: a prototype for dimeric, allosteric membrane receptors?. *Trends in Biochemical Sciences*. 2008; 33(8): 376 – 384.
29. Giudice J, Leskow F, Arndt-Jovin D, Jares-Erijman E. Differential endocytosis and signaling dynamics of insulin receptor variants IR-A and IR-B. *Journal of Cell Science*. 2010; 24(5): 801–811.
30. Olivares J, Arellano A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. *Revista de Educación a Distancia*. 2008; 27(1): 9–18.
31. Bejarano J, Almarza J, Veloza A. Análogos de insulina: relevancia clínica y perspectivas futuras. *Revista Facultad de Medicina, Portal de Revisitas UN*. 2012; 60(4): 333-341.
32. Pandini G, Frasca F, Mineo R, Sciacca L, Vigneri R, Belfiore A. Insulin/Insulin-like Growth Factor I Hybrid Receptors Have Different Biological Characteristics Depending on the Insulin Receptor Isoform Involved. *The Journal of Biological Chemistry*. 2002; 277(42): 39684–39695.
33. Papa V, Gliozzo B, Clark G, McGuire W, Moore D, Fujita-Yamaguchi Y, et al. Insulin-like Growth Factor-I Receptors Are Overexpressed and Predict a Low Risk in Human Breast Cancer. *Cancer Research*. 1993; 53(16): 3736-3740.
34. De Meyts P, Whittaker J. Structural Biology of Insulin and IGF1 Receptors: Implications For Drug Design. *Nature Reviews*. 2002; 1: 769-783.
35. Pierre- Eugene C, Pagesy P, Thu Nguyen T, Neuillé M, Tschank G, Tennagels N, et al. Effect of Insulin Analogues on Insulin/IGF1 Hybrid Receptors: Increased Activation by Glargine but Not by Its Metabolites M1 and M2. *Plos One*. 2012; 7(7): 1-10.
36. Leroith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts C. Molecular and cellular aspects of the Insulin-Like Growth Factor I Receptor. *Endocrine Reviews*. 1995; 16(2): 143-163.
37. Ish-Shalom D, Christoffersen C, Vorwerk P, Sacerdoti-Sierra N, Shymko R, Naor D, et al. Mitogenic properties of insulin and insulin analogues mediated by the insulin receptor. *Diabetología*. 1997; 40: S25-S31.

38. Leal-Guadarrama L, Ochoa M, Mendez J. Importancia clínica de los factores de crecimiento parecidos a la insulina. *Gaceta Médica de México*. 2003; 139(6): 590.
39. Mckeehan W, Adams P, Posser M. Direct Mitogenic Effects of Insulin, Epidermal Growth Factor, Glucocorticoid, Cholera Toxin, Unknown Pituitary Factors and Possibly Prolactin, but not Androgen, on Normal Rat Prostate Epithelial Cells in Serum-free, Primary Cell Culture. *Cancer Research*. 1984; 44(5): 1998-2010.
40. Hansen B, Danielsen G, Drejer K, Sorensen A, Wiberg F, Klein H, et al. Sustained signalling from the insulin receptor after stimulation with insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency. *Biochemical Journal*. 1996; 315: 271-279.
41. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Gineva: 2011.
42. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*. 2003; 289 (1): 76-79.
43. Piñeros M, Pardo C, Gamboa O, Hernández G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. [Libro electrónico] 3a ed. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia, 2010 [consultado Julio de 2011]. Disponible en http://www.cancer.gov.co/documentos/Libros/Atlas2010/Parte%20I-Portada%20y%20cr%C3%A9ditos_.pdf
44. Cooper G., Hausman R., La célula. Traducido por N. Wright, Centro de Investigaciones Biológicas. 4a ed. España: Marbán Libros; 2008.
45. Observatorio Nacional de Salud. Boletín No.1 Enfermedad Cardiovascular principal causa de muerte en Colombia. Bogotá: 2013.
46. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. Centro de Prensa. Nota descriptiva N°297. Febrero de 2014
47. ASOCIACION ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER. [Actualizada marzo de 2012] [Internet]. Disponible en <https://www.aecc.es/sobreelcancer/elcancer/paginas/posiblescausas.aspx>

48. Dalerba P, Cho R, Clarke M. Cancer Stem Cells: Models and Concepts. *Cell*. 2006; 58: 267–284.
49. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011; 144(5): 646-674.
50. Schardt C, Adams M, Owens T, Keitz S, Fontelo P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2007; 7(16): 1 – 6.
51. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [libro electrónico]; Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012 [consultado Julio de 2012]. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
52. Vandembroucke J. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. *Gaceta Sanitaria*. 2009. Disponible en doi:10.1016/j.gaceta.2008.12.001.
53. Pértega S, Pita S. Revisiones sistemáticas y metaanálisis (II). CAD ATEN PRIMARIA 2005; 12(3): 166-171.
54. Molinero L. Metaanálisis, una guía rápida para lectores y usuarios. *Sociedad Española de Hipertensión*. 2008; 25(3): 108–120.
55. Hemkens L, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke G, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetología*. 2009; 52(9): 1732–1744.
56. Andersson C, Vaag A, Selmer C, Schmiegelow M, Sorensen R, Lindhardsen J, et al. Risk of cancer in patients using glucose lowering agents: a nationwide cohort study of 3.6 million people. *British Medical Journal*. 2012; 2(3): 1-6.
57. Ruitter R, Visser L, Van Herk-Sukel M, Coebergh J, Haak H, Geelhoed-Duijvestijn P, et al. Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetología*. 2012; 55(1): 51-62.
58. Currie C, Poole C, Gale E. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetología*. 2009; 52(9): 1766-1777

59. Colhoun H. Use of insulin and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetología*. 2009; 52(9): 1755–1765.
60. Suissa S, Azoulay L, Dell’Aniello S, Evans M, Vora J, Pollak M. Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer. *Diabetología*. 2011; 54(9): 2254-2262.
61. Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard M, Abouelfath A, et al. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetología*. 2012; 55(3): 644-653.
62. Chang CH, Toh S, Lin J, Chen S, Kuo Ch, Chuang L, et al. Cancer Risk Associated with Insulin Glargine among Adult Type 2 Diabetes Patients – A Nationwide Cohort Study. *PlosOne*. 2011; 6(6): 1-10.
63. Morden N, Liu S, Smith J, Mackenzie T, Skinner J, Kork M. Further exploration of the relationship between insulin glargine and incident cancer: a retrospective cohort study of older Medicare patients. *Diabetes Care*. 2011; 34(9): 1965–1971.
64. Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Jonasson J, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies - a three-year population-based observation. *Acta Oncológica*. 2011; 50(5): 685-693
65. Van Staa T, Patel D, Gallagher A, De Bruin M. Glucose-lowering agents and the patterns of risk for cancer: a study with the General Practice Research Database and secondary care data. *Diabetología*. 2012; 55(3): 654 – 665.
66. Buchs A, Silverman B. Incidence of malignancies in patients with diabetes mellitus and correlation with treatment modalities in a large Israeli health maintenance organization: a historical cohort study. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2011; 60(10): 1379-1385.
67. Stürmer T, Marquis M, Zhou H, Meigs J, Lim S, Blonde L, et al. Cancer Incidence Among Those Initiating Insulin Therapy With Glargine Versus Human NPH Insulin. *Diabetes Care*. 2013; 36(11): 3517-3525
68. Mannucci E, Monami M, Balzi D, Cresci B, Pala L, Melani C, et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010; 33(9): 1997-2003.

69. Home P, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetología*. 2009; 52(12): 2499-2506.
70. Hertzal C, Gerstein M, Bosch J, Gilles R, Dagenais M, Díaz R, et al. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 367(4): 319-328.
71. Currie C, Poole C, Evans M, Peters J, Morgan C. Mortality and Other Important Diabetes-Related Outcomes With Insulin vs Other Antihyperglycemic Therapies in Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 98(2): 668-677.
72. Dankner R, Balicer R, Boffetta P, Keinan L, Wallenstein S, Freedman L, et al. Diabetes, glucose control, glucose lowering medications, and cancer risk: A 10-year population-based historical cohort. *BMC Cancer*. 2012; 12(364): 1-7.
73. Hsieh M, Lee T, Cheng S, Tu S, Yen M, Tseng CH. The Influence of Type 2 Diabetes and Glucose-Lowering Therapies on Cancer Risk in the Taiwanese. *Journal of Diabetes Research*. 2012; 2012: 1-6.
74. Tseng CH. Diabetes and risk of bladder cancer: a study using the National Health Insurance database in Taiwan. *Diabetología*. 2011; 54(8): 2009-2015.
75. Monami M, Colombi C, Mannucci E. Metformin and Cancer Occurrence in Insulin-Treated Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2011; 34(1): 129 – 131.
76. Bowker S, Yasui Y, Veugelers P, Johnson J. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetología*. 2010; 53(8): 1631-1637.
77. Yang X, Ko G, Yee W, Ma R, Yu L, Kong A, et al. Associations of Hyperglycemia and Insulin Usage With the Risk of Cancer in Type 2 Diabetes: The Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes*. 2010; 59(5): 1254 – 1260.
78. Carstensen B, Witte D, Friis S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects. *Diabetología*. 2012; 55(4): 948-958.
79. Ollberding N, Cheng L, Wilkens L, Henderson B, Pollak M, Kolonel L, et al. Genetic Variants, Prediagnostic Circulating Levels of Insulin-like Growth Factors, Insulin, and Glucose and the Risk of Colorectal Cancer: The

- Multiethnic Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2012; 21(5): 810-820.
80. Vallarino C, Perez A, Fusco G, Liang H, Bron M, Manne S, et al. Event Rate Assessment of Bladder Cancer and Nine Other Cancers for Pioglitazone Relative to Insulin. *American Diabetes Association*. 2012; 8(12): 930.
81. Currie C, Poole C, Jenkins-Jones S, Gale E, Johnson J, Morgan C. Mortality After Incident Cancer in People With and Without Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35(2): 299–304.
82. Gunter M, Hoover D, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan T, Manson J, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009; 101(1): 48-60.
83. Weijenberg M, Mullie P, Brants H, Heinen M, Goldbohm R, Van den Brandt P. Dietary glycemic load, glycemic index and colorectal cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008; 122(3): 620–629.
84. Velicer C, Dublin S, White E. Diabetes and the risk of prostate cancer: the role of diabetes treatment and complications. *Prostate Cancer*. 2006; 10(1): 46 – 51.
85. Stolzenberg– Solomon R, Graubard B, Chari S, Limburg P, Taylor P, Virtamo P, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *The Journal of the American Medical Association*. 2005; 294(22): 2872–2878.
86. Chari S, Leibson C, Rabe K, Ransom J, de Andrade M, Petersen, G. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005; 129(2): 504–511.
87. Swerdlow A, Laing S, Qiao Z, Slater S, Burden A, Botha J, et al. Cancer incidence and mortality in patients with insulin-treated diabetes: a UK cohort study. *British Journal of Cancer*. 2005; 92(11): 2070–2075.
88. Yang Y, Hennessy S, Lewis J. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology*. 2004; 127(4): 1044–1050.
89. Palmqvist R, Hallmans G, Rinaldi S, Biessy C, Stenling R, Riboli E, et al. Plasma insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein

- 3, and risk of colorectal cancer: a prospective study in northern Sweden. *Gut*. 2002; 50(5): 642–646.
90. Gu Y, Wang C, Zheng Y, Hou X, Mo Y, Yu W, et al. Cancer incidence and mortality in patients with type 2 diabetes treated with human insulin: a cohort study in Shanghai. *Plos One*. 2013; 8(1): 1–8.
91. Koro C, Barrett S, Qizilbash N. Cancer risks in thiazolidinedione users compared to other anti-diabetic agents. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*. 2007; 16(5): 485 – 492.
92. Newton C, Gapstur S, Campbell P, Jacobs E. Type 2 diabetes mellitus, insulin-use and risk of bladder cancer in a large cohort study. *International Journal of Cancer*. 2013; 132(9): 2186–2191.
93. Oliveria S, Koro C, Ulcickas M, Sowell M. Cancer incidence among patients treated with antidiabetic pharmacotherapy. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2008; 2(1): 47–57
94. Dawson S, Willis J, Florkowski C, Scott R. All-cause mortality in insulin-treated diabetic patients: a 20-year follow-up. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008; 80(1): 6–9.
95. Gamble J, Simpson S, Eurich D, Majumdar S, Johnson J. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010; 12(1): 47–53.
96. Laing S, Swerdlow A, Slater S, Botha J, Burden A, Waugh N, et al. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 1999; 16(6): 466 – 47.
97. Tseng CH. Diabetes but not insulin is associated with higher colon cancer mortality. *World Journal of Gastroenterology*. 2012; 18(31): 4182–4190.
98. Redaniel M, Jeffreys M, May M, Ben-Shlomo Y, Martin R. Associations of type 2 diabetes and diabetes treatment with breast cancer risk and mortality: a population-based cohort study among British women. *Cancer Causes & Control*. 2012; 23(11): 1785 –1795.
99. Tseng CH. Insulin use is not significantly predictive for prostate cancer mortality in diabetic patients: a 12-year follow-up study. *BJU International*. 2012; 110(5): 668 – 673.
100. Laing S, Swerdlow A, Slater S, Botha J, Burden A, Waugh N, et al. The British Diabetic Association Cohort Study, I: all-cause mortality in

- patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 1999; 16(6): 459 – 465
101. Gough S, Belda-Iniesta C, Poole C, Weber M, Russell-Jones D, Hansen B, et al. Insulin therapy in diabetes and cancer risk: current understanding and implications for future study: proceedings from a meeting of a European Insulin Safety Consensus Panel, convened and sponsored by Novo Nordisk, held Tuesday October 5, 2010 at The Radisson Edwardian Heathrow Hotel, Hayes, Middlesex, UK. *Advances in Therapy*. 2008; 28(5): 1–18
102. Schiel R, Müller U, Braun A, Stein G, Kath R. Risk of malignancies in patients with insulin-treated diabetes mellitus: results of a population-based trial with 10-year follow-up (JEVIN). *European Journal of Medical Research*. 2005; 10(8): 339–344.
103. Liao K, Lai S, Li C, Chen W. Diabetes mellitus correlates with increased risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 27(4): 709–713
104. Chang CH, Lin J, Wu L, Lai M, Chuang L. Oral insulin secretagogues, insulin, and cancer risk in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012; 97(7): 1170–1175
105. Sillars B, Davis W, Hirsch I, Davis T. Sulphonylurea-metformin combination therapy, cardiovascular disease and all-cause mortality: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2010; 12(9): 757–765.
106. Carlsson A, Forsander G, Ludvigsson J, Larsen S, Ortqvist E, Swedish Predictive- Youth Study Group. A multicenter observational safety study in Swedish children and adolescents using insulin detemir for the treatment of type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2013; 14(5): 358 – 365
107. Tseng CH. Type 2 diabetes, smoking, insulin use, and mortality from hepatocellular carcinoma: a 12-year follow-up of a national cohort in Taiwan. *Hepatology International*. 2013; 7(2): 693–702.
108. Chiu C, Huang C, Chen Y, Chen T, Liang Y, Lin S, et al. Increased risk of gastrointestinal malignancy in patients with diabetes mellitus and correlations with anti-diabetes drugs: a nationwide population-based study in Taiwan. *Internal Medicine*. 2013; 52(9): 939 – 94

109. Spillane S, Bennett K, Sharp L, Barron T. Effect of Metformin vs. Other Antidiabetic Drugs on Colorectal Cancer Stage Pharmacoeconomics and Drug Safety. *Diabetes Care*. 2012; 21(3 supl): 26
110. Vallarino C, Yang J, Perez A, Fusco G, Liang H, Bron M, et al. Comparative assessment of event rates of bladder cancer and nine other cancers in patients with type 2 diabetes mellitus treated with pioglitazone or insulin. *Diabetologia*. 2012; 55 (1 supl): 1 – 538
111. Meseguer F. Lectura crítica de un Metaanálisis y de una revisión sistemática. Disponible en: www.murciasalud.es/recursos/ficheros/136630-capitulo_11.pdf. Consultado Noviembre 2013.
112. Rosenstock J, Fonseca V, Davis M. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia*. 2009; 52(9): 1971–1973.
113. Kurtzhals P, Schäffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000; 49(6): 999 – 1005
114. Shukla A, Grisouard J, Ehemann V, Hermani A, Enzmann H, Mayer D. Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. *Endocrine-Related Cancer*. 2009; 16(2): 429 – 441
115. Rosta A. Diabetes and cancer risk: oncologic considerations. *Orvosi Hetilap*. 2011; 152(29): 1144–1155.
116. Nasrallah S, Reynolds L. Insulin Degludec, The New Generation Basal Insulin or Just another Basal Insulin?. *Journal Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2012; 5: 31–37.
117. <http://www.prnoticias.com/index.php/salud/sala-de-prensa-prsalud/1120-farmacos/20123111-europa-acepta-la-solicitud-de-autorizacion-de-comercializacion-de-la-insulina-glargina>. Consultado 22/SEP/2013
118. Du X, Zhang R, Xue Y, Li D, Cai J, Zhou S, et al. Insulin glargine and risk of cancer: a meta-analysis. *Journal of Biomedical Markers*. 2012; 27(3): 241 – 246

119. Colmers I, Bowker S, Tjosvold L, Johnson J. Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes & Metabolism*. 2012; 38(6): 485 – 506
120. Loacara S, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, Fica S, Roden M. Cancer specific mortality in Insulin- treated type 2 diabetes patients. *PLoS One*. 2014; 9 (3): 93132.
121. Simó R, Plana-Ripoll O, Puente D, Morros R, Mundet X, Vilca L, Hernandez C, et al. Impact of glucose-lowering agents on the risk of cancer in type 2 diabetic patients. The barcelona case-control. *PLoS One*. 2013; 21; 8 (11): 79968. doi: 10.1371/journal.pone.0079968
122. JOVELI A, Navarro M. Evaluación de la Evidencia Científica. *Medicina clínica*. 1995; 105: 740–743.
123. Ministerio de Sanidad y Consumo. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud (Evaluación y síntesis de la evidencia científica). España 2007. Disponible en: <http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/index-02.html>
124. Thompson SM, Pocock ST. Can meta-analysis be trued?. *Lancet*. 1991; 338(2): 1127-30
125. Shea B, Grimshaw J, Wells , Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007; 7: 1–7.

Anexo 1: Lista de verificación para la extracción de los datos de tres artículos representativos incluidos en el meta-análisis

Artículo 1. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study⁵⁵

1. Resumen de datos generales	
Identificación del estudio:	Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study
Identificación de Autores:	HEMKENS, L. <i>et al.</i>
Características de ubicación del estudio (incluir lugar y ámbito):	Alemania; Pacientes que pertenecen a la base de datos del fondo de salud alemana (AOK)
Detalles específicos de la exposición (Dosis, frecuencia):	La dosis media de insulina hasta la ocurrencia de un neoplasia maligna fue: 43.8 (37.4) IU para insulina humana, 38.9 (33.7) IU para Aspart, 36.2 (32.7) IU para Lispro y 25.9 (22.5) IU para Glargina. No se especifican datos de frecuencia.
Número de participantes del estudio:	322,732
Fecha y duración del estudio:	Desde 1/ENE/1998 hasta 30/JUN/2005.

2. Criterios de elegibilidad para la revisión sistemática		
	Relativo al tipo de estudio	Relativo al tipo de participantes
Confirmar la elegibilidad para la revisión	Estudio de posible desarrollo de cáncer asociado al uso de análogos de insulina vs. otro tratamiento para el control glicémico o ningún tratamiento <input checked="" type="checkbox"/>	Mujeres y hombres, solo mujeres o Solo hombres, diabéticos con edades mayores a 14 años <input checked="" type="checkbox"/>
	Carece de co-exposiciones respecto a los análogos de insulina <input checked="" type="checkbox"/>	Paciente con diagnóstico de diabetes mellitus <input checked="" type="checkbox"/>
	Idioma inglés <input checked="" type="checkbox"/>	Paciente sin diagnóstico de cáncer <input checked="" type="checkbox"/>
	Tiempo de seguimiento Mayor a 3 meses <input checked="" type="checkbox"/>	Carece de datos mujeres embarazadas y mujeres lactantes <input checked="" type="checkbox"/>
	Relativo al tipo de exposición	Relativo al tipo de medida de resultado
	Insulina Glargina, Aspart y Lispro <input checked="" type="checkbox"/>	Confirmación o no de desarrollo de cáncer <input checked="" type="checkbox"/>

3. Métodos	
Diseño del estudio	<p>Estudio de cohorte retrospectivo</p> <p>4 estudios de cohorte: Cohorte 1. Insulina Humana Cohorte 2. Aspart Cohorte 3. Lispro Cohorte 4. Glargina</p>
Duración del seguimiento (por cada cohorte)	<p>Tiempo de seguimiento medio: 1.63 años para tumores malignos</p> <p>Cohorte 1. Insulina Humana (1.70 años) Cohorte 2. Aspart (1.44 años) Cohorte 3. Lispro (2.10 años) Cohorte 4. Glargina (1.31 años)</p> <p>Sólo se analizaron los datos de pacientes con al menos una prescripción de insulina cada 6 meses hasta que se produjo un evento o hasta el final del período de observación.</p>
Forma de recolectar los datos	Se obtienen a partir de los registros médicos (seguimiento pasivo); Los registros son anónimos en la fase de recolección.
<p>¿Existieron abandonos en los grupos del estudio?</p> <p>¿Existe notificación por parte de los autores de que los datos de desenlace estén incompletos?</p> <p>¿Se conoce la razón por la que se produjo el desgaste de los grupos?</p> <p>La razón del desgaste tiene que ver con la exposición (efecto adverso, por ejemplo)?</p>	<p>Evaluación del riesgo de sesgo por desgaste</p> <p>Bajo <input checked="" type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Riesgo poco claro <input type="checkbox"/></p> <p>No especifica cantidad de pacientes que abandona cada uno de los grupos de estudio, no aclaran la cantidad de pacientes que son tenidos en cuenta para analizar los resultados. No se ofrecen datos que permitan suponer desgaste de los grupos, ni las razones del desgaste si lo hubo. No se asocian desgastes por efectos secundarios a las terapias hipoglicemiantes. Dado que los autores no declaran datos al respecto, se asume que no hubo desgaste.</p>

4. Participantes	
Número total	<p>127,031 pacientes</p> <p>Cohorte 1. Insulina Humana (n=95,804) Cohorte 2. Aspart (n=4,103) Cohorte 3. Lispro (n=3,269) Cohorte 4. Glargina (n=23,855)</p>
Reporta número de individuos en cada etapa del estudio:	<p>Reporta número de pacientes en cada etapa del estudio.</p> <p>Potencialmente elegibles: 322,732 pacientes</p>

Numero de potencialmente elegibles, elegidos, incluidos en el estudio, pacientes que terminaron tiempo de exposición.	Elegidos: 248,264 pacientes Incluidos en el estudio: 127,031 pacientes Los autores no ofrecen datos al respecto del número de pacientes que terminaron tiempo de exposición.
Ámbito (lugar; fecha de reclutamiento, fecha de exposición, fecha de seguimiento y fecha de recolección de datos).	Estudio de Cohorte en Alemania. No se describen fechas de reclutamiento, exposición y recolección de datos. Fecha de seguimiento: Desde 1/ENE/1998 hasta 30/JUN/2005.
¿Reporta criterio de elegibilidad de los pacientes?, detallar cuáles.	Adultos mayores o iguales a 18 años. Pacientes sin enfermedad maligna conocida que habían recibido tratamiento con insulina por primera vez para diabetes mellitus exclusivamente con insulina humana o con sólo un tipo de análogo de insulina (Lispro, Aspart, Glargina). Pacientes diagnosticados con diabetes mellitus (Tipo I o Tipo II). Pacientes que no habían recibido diagnóstico de cáncer en los 3 años previos a la inclusión en el estudio. Se excluyó a los participantes con la más mínima sospecha de neoplasma maligno. Se descartan los pacientes que presentaron cáncer el mismo día del inicio del estudio. Se excluyeron pacientes con dosis de insulina particularmente altas (mayores a 1,000 UI).
¿Reporta fuentes y métodos de selección de participantes?, detallar cuales.	Pacientes que pertenecen a la base de datos del fondo de salud alemana (AOK)
Criterios diagnósticos	El resultado primario: diagnóstico de tumor maligno, se define de acuerdo la ICD-10 (diagnósticos C00-C97 y D00-D09). El resultado secundario: mortalidad por cualquier causa.
Edad	Pacientes mayores de 18 años
Sexo	Hombres y mujeres
País	Alemania
Características de referencia en la práctica clínica/Factores de confusión	Tipo de insulina, sexo, edad, dosis, medicamentos simultáneos para enfermedades de diversos tipos, año de inicio del tratamiento, el número de hospitalizaciones, la duración de la hospitalización y medicación concomitante (hasta 3 años antes de ingresar al estudio).

	No se tuvieron en cuenta factores de confusión asociados a aparición de cáncer como tabaquismo, resistencia a insulina, duración de la diabetes, valor de HbA1c entre otras; esto supone un riesgo de variación omitido sobre los resultados.
--	---

5. Exposiciones	
Número total de grupos de exposición	Cohorte 1. Insulina Humana (n=95,804) Cohorte 2. Aspart (n=4,103) Cohorte 3. Lispro (n=3,269) Cohorte 4. Glargina (n=23,855)
Tiene en cuenta modificadores del efecto de la exposición	Se consideró una sub-clasificación de tratamiento con agentes hipoglucemiantes orales. Se varió la dosis de la exposición para determinar el aumento del riesgo dependiente de la dosis con glargina. Se evaluó el efecto de los medicamentos concomitantes.
Exposición específica	La dosis media de insulina hasta la ocurrencia de un neoplasia maligna fue: 43.8 (37.4) IU para insulina humana, 38.9 (33.7) IU para Aspart, 36.2 (32.7) IU para Lispro y 25.9 (22.5) IU para Glargina.
Detalles de la exposición (suficientes para la replicación, de ser posible)	No están disponibles, los autores no ofrecen esta información. No se tiene información acerca de los detalles del tratamiento de insulina como: bombas, número de inyecciones, etc.

6. Método estadístico	
Método estadístico	Se utilizó la prueba de χ^2 para comparar variables categóricas entre los grupos de tratamiento. Se aplicó análisis de varianza (ANOVA) para la comparación de las covariables continuas entre los grupos de tratamiento en la línea base. Se aplicaron métodos de tiempo de supervivencia para determinar el tiempo hasta el evento. Los pacientes que no experimentaron un evento durante el periodo de estudio fueron evaluados al final del estudio. Se utilizó HRs como medida del efecto, calculado por medio de modelos de regresión de riesgos proporcionales (Cox). Se aplicaron varios modelos de regresión de Cox para ajustar de acuerdo a posibles factores de confusión.
Métodos utilizados para examinar los subgrupos y las interacciones	Modelos de Cox.
Manejo estadístico de datos faltantes	No están disponibles, los autores no ofrecen esta información.
¿Los resultados se acompañan de una medida de precisión?	Valor p.

¿Reporta análisis de sensibilidad?	<p>Para comprobar la robustez de los resultados, se realizaron varios análisis de sensibilidad.</p> <p>Sesgo de detección: se analizó la posible influencia de las entidades tumorales particulares para identificar los posibles sesgos causados por los tumores malignos que eran frecuentes pero posiblemente no diagnosticados al inicio del estudio, cáncer de piel (C44), las lesiones precancerosas y carcinoma in situ (D00-D09) no fueron tratados como tumores malignos en estos análisis.</p> <p>Por otra parte, se consideró una sub-clasificación de tratamiento con agentes hipoglucemiantes orales.</p> <p>Se evaluó el aumento del riesgo dependiente de la dosis con glargina. No se evalúan posibles escenarios en caso de que hubiese datos perdidos.</p>
------------------------------------	--

7. Desenlaces	
Desenlace	Resultado primario: desarrollo de cualquier tumor.
Descripción de los criterios diagnósticos	El resultado primario: diagnóstico de tumor maligno, se define de acuerdo la ICD-10 (diagnósticos C00-C97 y D00-D09).

8. Resultados	
Número de participantes asignados a cada grupo de exposición que presentan la variable desenlace;	<p>Entre los 127.031 pacientes diabéticos tratados con insulina incluidos en el estudio, se observaron tumores malignos en 5.009 pacientes.</p> <p>La incidencia bruta (por cada 100 pacientes-año) de las neoplasias malignas fue 2,50 en los pacientes tratados con insulina humana, 2,16 en los tratados con Aspart, 2,13 en los tratados con Lispro y 2,14 en los tratados con insulina glargina.</p>
Participantes perdidos al estudio	No están disponibles, los autores no ofrecen esta información.
Reporta motivos para desvincular sujetos del estudio	Desarrollo de cáncer, muerte o cancelación del servicio de salud nacional AOK.

9. Misceláneas	
Fuente de financiación	Ninguna

Conclusiones clave de los autores del estudio	<p>Los resultados indican que en los pacientes con diabetes, la dosis de insulina se asocia positivamente con el riesgo de neoplasias malignas; esto se aplica tanto a la insulina humana y como a análogos de insulina.</p> <p>Comparado con insulina humana, este incremento del riesgo dependiente de la dosis fue mayor para glargina que para Lispro y Aspart.</p> <p>En este estudio de cohorte había diferencias notables entre las características basales de los grupos de tratamiento. Esto subraya la importancia de tener en cuenta factores de confusión mediante la aplicación de un proceso de construcción de modelos incluyendo variables aleatorias y términos de interacción pertinentes.</p>
Comentarios varios de los autores del estudio	<p>Una limitación importante de este estudio: Aunque los resultados fueron ajustados por todos los factores de confusión conocidos y disponibles, los factores potencialmente relevantes, tales como la resistencia a la insulina, índice de masa corporal, tabaquismo, estatus social y duración de la diabetes no estaban disponibles y por lo tanto, no podían ser considerados en los análisis.</p>

Artículo 2. Risk of cancer in patients using glucose lowering agents: a nationwide cohort study of 3.6 million people⁵⁶

1. Resumen de datos generales	
Identificación del estudio:	Risk of cancer in patients using glucoselowering agents: a nationwide cohort study of 3.6 million people
Identificación de Autores:	ANDERSSON, C. <i>et al.</i>
Características de ubicación del estudio (incluir lugar y ámbito):	Dinamarca; Pacientes que pertenecen al sistema de salud pública financiado "Registro Central Danés de Población".
Detalles específicos de la exposición (Dosis, frecuencia):	Dosis diaria mínima (1 UI de insulina) - calculada; no se especifican datos de frecuencia.
Número de participantes del estudio:	61,712 pacientes. De 3 607 798 pacientes incluidos, 159 894 iniciaron tratamiento con agentes hipoglucemiantes; de estos 61,712 pacientes utilizaron Insulina.
Fecha y duración del estudio:	Entre 1 de enero 1998 y 2009.

2. Criterios de elegibilidad para la revisión sistemática		
Confirmar la elegibilidad para la revisión	Relativo al tipo de estudio	Relativo al tipo de participantes
	Estudio de posible desarrollo de cáncer asociado al uso de análogos de insulina vs. otro tratamiento para el control glicémico o ningún tratamiento <input checked="" type="checkbox"/>	Mujeres y hombres, solo mujeres o Solo hombres, diabéticos con edades mayores a 14 años <input checked="" type="checkbox"/>
	Carece de co-exposiciones respecto a los análogos insulina <input checked="" type="checkbox"/>	Paciente con diagnóstico de diabetes mellitus <input checked="" type="checkbox"/>
	Idioma inglés <input checked="" type="checkbox"/>	Paciente sin diagnóstico de cáncer <input checked="" type="checkbox"/>
	Tiempo de seguimiento Mayor a 3 meses <input checked="" type="checkbox"/>	Carece de datos mujeres embarazadas y mujeres lactantes <input checked="" type="checkbox"/>
	Relativo al tipo de exposición	Relativo al tipo de medida de resultado
	Insulina Glargina, Aspart , Lispro y Detemir <input checked="" type="checkbox"/>	Confirmación o no de desarrollo de cáncer <input checked="" type="checkbox"/>

3. Métodos	
Diseño del estudio	<p>Estudio de cohorte</p> <p>4 grupos Grupo 1. Insulina Humana Grupo 2. Aspart Grupo 3. Lispro Grupo 4. Glargina Grupo 5. Detemir</p>
Duración del seguimiento (por cada cohorte)	<p>Grupo 1. Insulina Humana: 110 944 persona-año Grupo 2. Aspart: 39 160 persona-año Grupo 3. Lispro: 1 592 persona-año Grupo 4. Glargina: 4 483 persona-año Grupo 5. Detemir: 6 378 persona-año</p> <p>La duración del tratamiento se calcula a partir de las fechas de prescripción y la cantidad dispensada de insulina (unidades internacionales (UI))</p>
Forma de recolectar los datos	Se obtienen a partir de los registros médicos (seguimiento pasivo).
<p>¿Existieron abandonos en los grupos del estudio?</p> <p>¿Existe notificación por parte de los autores de que los datos de desenlace estén incompletos?</p> <p>¿Se conoce la razón por la que se produjo el desgaste de los grupos?</p> <p>La razón del desgaste tiene que ver con la exposición (efecto adverso, por ejemplo)?</p>	<p>Evaluación del riesgo de sesgo por desgaste Bajo <input checked="" type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Riesgo poco claro <input type="checkbox"/></p> <p>No especifica cantidad de pacientes que abandona cada uno de los grupos de estudio, no aclaran la cantidad de pacientes que son tenidos en cuenta para analizar los resultados. No se ofrecen datos que permitan suponer desgaste de los grupos, ni las razones del desgaste si lo hubo. No se asocian desgastes por efectos secundarios a las terapias hipoglicemiantes. Dado que los autores no declaran datos al respecto, se asume que no hubo desgaste.</p>

4. Participantes	
Número total	<p>61,712 pacientes</p> <p>Grupo 1. Insulina Humana: 36,963 personas Grupo 2. Aspart: 16,873 personas Grupo 3. Lispro: 384 personas Grupo 4. Glargina: 2,994 personas Grupo 5. Detemir: 4,498 personas</p>
Reporta número de individuos en cada etapa del estudio: Número de potencialmente	<p>No reporta número de pacientes en cada etapa del estudio.</p> <p>Potencialmente elegibles: 3 607 798 pacientes Elegidos: 159 894 pacientes</p>

elegibles, elegidos, incluidos en el estudio, pacientes que terminaron tiempo de exposición.	Incluidos en el estudio: 61,712 pacientes Los autores no ofrecen datos al respecto del número de pacientes que terminaron tiempo de exposición.
Ámbito (lugar; fecha de reclutamiento, fecha de exposición, fecha de seguimiento y fecha de recolección de datos).	Estudio de Cohorte en Dinamarca. No se describen fechas de reclutamiento, exposición y recolección de datos. Fecha de seguimiento: Entre 1998 y 2009.
¿Reporta criterio de elegibilidad de los pacientes?, detallar cuáles.	Daneses adultos mayores o con edades iguales a 35 años (se incluyeron los pacientes que cumplieron 35 años durante el periodo de seguimiento en la fecha del cumpleaños). Individuos que no habían reclamado una receta para agentes hipoglucemiantes entre 1995 y 1997; sin diagnóstico de cáncer. Se especifica que los pacientes a incluir nunca habían tenido cáncer. No se especifica si se descartan los pacientes que presentaron cáncer el mismo día del inicio del estudio o en un periodo de tiempo corto al inicio. No se especifica si se excluyeron pacientes con dosis de insulina particularmente altas o bajas.
¿Reporta fuentes y métodos de selección de participantes?, detallar cuales.	Pacientes que pertenecen al sistema de salud pública financiado "Registro Central Danés de Población".
Criterios diagnósticos	El resultado primario: diagnóstico de tumor maligno reportado en el Registro Nacional de Hospitalización danés entre 1998 y 2009.
Edad	Pacientes mayores o con edades iguales a 35 años
Sexo	Hombres y mujeres
País	Dinamarca.
Características de referencia en la práctica clínica/Factores de confusión	Se evalúan datos de comorbilidad y edad mediante análisis de Poisson. No se tienen en cuenta características médicas que pueden incluir en el desenlace como: duración de la diabetes, resistencia a la insulina, valores de seguimiento de la glucosa en sangre, medicación concomitante, uso de cigarrillo y consumo de alcohol.
5. Exposiciones	
Número total de grupos de exposición	Grupo 1. Insulina Humana: 36,963 personas Grupo 2. Aspart: 16,873 personas Grupo 3. Lispro: 384 personas Grupo 4. Glargina: 2,994 personas Grupo 5. Detemir: 4,498 personas

Tiene en cuenta modificadores del efecto de la exposición	Los autores realizaron un análisis de Poisson para determinar modelos de uso y duración de la terapia hipoglicemiante y determinar su influencia sobre el riesgo de cáncer. No se evaluó el efecto de los medicamentos concomitantes.
Exposición específica	Las dosis individuales (y por lo tanto la duración del tratamiento) se calcularon mediante la consideración de un máximo de siete recetas consecutivas y se asumió un periodo de tratamiento continuo, si era compatible con, al menos, la dosis diaria mínima (1 UI de insulina).
Detalles de la exposición (suficientes para la replicación, de ser posible)	No están disponibles, los autores no ofrecen esta información. No se tiene información acerca de los detalles del tratamiento de insulina como: bombas, número de inyecciones, etc.

6. Método estadístico

Método estadístico	Los autores realizaron un análisis de Poisson para determinar modelos de uso y duración de la terapia hipoglicemiante y determinar su influencia sobre el riesgo de cáncer. Se utiliza el lexis-macro para realizar el análisis y se incluye dos escalas de tiempo: el tiempo calendario y la duración del tratamiento hipoglicemiante. Se crean variables dicotómicas para el uso o no uso de agentes hipoglicemiantes. Del mismo modo, se crearon variables dicotómicas para el uso de agentes hipoglicemiantes en intervalos de tiempo específicos. Se realizaron dos análisis de Poisson multivariante diferentes: En el primer análisis, se exploraron los RR asociados con el uso actual de los diferentes agentes hipoglicemiantes. En el segundo análisis, la importancia del tiempo desde el inicio de los diferentes agentes.
Métodos utilizados para examinar los subgrupos y las interacciones	Poisson.
Manejo estadístico de datos faltantes	No están disponibles, los autores no ofrecen esta información.
¿Los resultados se acompañan de una medida de precisión?	Intervalo de confianza.
¿Reporta análisis de sensibilidad?	No se evalúan posibles escenarios en caso de que hubiese datos perdidos.

7. Desenlaces

Desenlace	Resultado primario: desarrollo de cualquier tumor reportado en el Registro Nacional de Hospitalización danés entre 1998 y 2009.
-----------	---

	Para explorar si la distribución de los tipos de cáncer difieren de acuerdo con la exposición, se clasificaron los siguientes grupos de cáncer (de acuerdo con códigos CIE-10): cánceres gastrointestinales, cáncer de pulmón, el cáncer de próstata, cáncer de mama, los cánceres ginecológicos y los cánceres urológicos.
Descripción de los criterios diagnósticos	No se especifican los criterios diagnósticos.

8. Resultados	
Número de participantes asignados a cada grupo de exposición que presentan la variable desenlace;	Número total eventos ocurridos: 2 641 casos de cancer Grupo 1. Insulina Humana: 1 887 casos Grupo 2. Aspart: 598 casos Grupo 3. Lispro: 14 casos Grupo 4. Glargina: 67 casos Grupo 5. Detemir: 75 casos
Participantes perdidos al estudio	No están disponibles, los autores no ofrecen esta información.
Reporta motivos para desvincular sujetos del estudio	Los individuos fueron retirados en el momento del primer cáncer, muerte o al final de 2009.

9. Misceláneas	
Fuente de financiación	Ninguna
Conclusiones clave de los autores del estudio	<p>En el análisis multivariado, el sexo masculino, la edad avanzada (hasta 85 años) y el aumento de las puntuaciones de comorbilidad de Charlson se encuentra asociado con un mayor riesgo de cáncer.</p> <p>Agrupamiento de todos los análogos de insulina en un grupo y los agentes de insulina humana en otro grupo dio resultados similares: RR de cáncer para el uso de la insulina humana fue de 1,40 (IC del 95% 1,33 a 1,48) y para el uso de análogos de insulina, fue 1,14 (1,05 a 1,23). Hubo una fluctuación significativa en el RR de cáncer con el tiempo. El primer período de 30 días después de la iniciación del tratamiento reductor de la glucosa se asoció con un aumento muy pronunciado en RR de cáncer para la mayoría de los agentes, que posteriormente disminuyó rápidamente durante el primer año de tratamiento, lo que resulta en un RR de 1 después de aproximadamente un medio a 1 año de tratamiento.</p>

Artículo 3. Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study⁵⁷

1. Resumen de datos generales	
Identificación del estudio:	Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study (12)
Identificación de Autores:	RUITER, R. <i>et al.</i>
Características de ubicación del estudio (incluir lugar y ámbito):	Países Bajos; Pacientes que pertenecen a la red de información de salud (PHARMO RLS) y al Registro Medico Nacional Holandés.
Detalles específicos de la exposición (Dosis, frecuencia):	Dosis diaria promedio Insulina Glargina: 44.1 U ± 63.4 U Dosis diaria promedio Otros análogos de Insulina: 15.4 U ± 44.5 U Dosis diaria promedio Otros Insulina Humana: 55.6 U ± 112.0 U
Número de participantes del estudio:	19,337 pacientes
Fecha y duración del estudio:	Pacientes con prescripción agentes hipoglicemiantes entre 1 Enero de 1998 y 31 de diciembre de 2008.

2. Criterios de elegibilidad para la revisión sistemática		
Confirmar la elegibilidad para la revisión	Relativo al tipo de estudio	Relativo al tipo de participantes
	Estudio de posible desarrollo de cáncer asociado al uso de análogos de insulina vs. otro tratamiento para el control glicémico o ningún tratamiento <input checked="" type="checkbox"/>	Mujeres y hombres, solo mujeres o Solo hombres, diabéticos con edades mayores a 14 años <input checked="" type="checkbox"/>
	Carece de co-exposiciones respecto a los análogos insulina <input checked="" type="checkbox"/>	Paciente con diagnóstico de diabetes mellitus <input checked="" type="checkbox"/>
	Idioma inglés <input checked="" type="checkbox"/>	Paciente sin diagnóstico de cáncer <input checked="" type="checkbox"/>
	Tiempo de seguimiento Mayor a 3 meses <input checked="" type="checkbox"/>	Carece de datos mujeres embarazadas y mujeres lactantes <input checked="" type="checkbox"/>
	Relativo al tipo de exposición	Relativo al tipo de medida de resultado
	Insulina Glargina, Aspart , Lispro y Detemir <input checked="" type="checkbox"/>	Confirmación o no de desarrollo de cáncer <input checked="" type="checkbox"/>

3. Métodos	
Diseño del estudio	Estudio de cohorte. 3 grupos: Grupo 1. Insulina Glargina Grupo 2. Otros análogos de Insulina Grupo 3. Insulina Humana
Duración del seguimiento (por cada cohorte)	Grupo 1. Insulina Glargina = 803 días Grupo 2. Otros análogos de Insulina = 1,186 días Grupo 3. Insulina Humana = 1,381 días
Forma de recolectar los datos	Se obtienen a partir de los registros médicos (seguimiento pasivo)
¿Existieron abandonos en los grupos del estudio? ¿Existe notificación por parte de los autores de que los datos de desenlace estén incompletos? ¿Se conoce la razón por la que se produjo el desgaste de los grupos? La razón del desgaste tiene que ver con la exposición (efecto adverso, por ejemplo)?	<p>Evaluación del riesgo de sesgo por desgaste Bajo <input checked="" type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Riesgo poco claro <input type="checkbox"/></p> <p>No especifica cantidad de pacientes que abandona cada uno de los grupos de estudio, no aclaran la cantidad de pacientes que son tenidos en cuenta para analizar los resultados. No se ofrecen datos que permitan suponer desgaste de los grupos, ni las razones del desgaste si lo hubo. No se asocian desgastes por efectos secundarios a las terapias hipoglicemiantes. Dado que los autores no declaran datos al respecto, se asume que no hubo desgaste.</p>

4. Participantes	
Número total	19,337 pacientes Grupo 1. Insulina Glargina: n = 3,789 personas Grupo 2. Otros análogos de Insulina: n = 6,032 personas Grupo 3. Insulina Humana: n = 9,516 personas
Reporta número de individuos en cada etapa del estudio: Número de potencialmente elegibles, elegidos, incluidos en el estudio, pacientes que terminaron tiempo de exposición.	No reporta número de pacientes en cada etapa del estudio. <ul style="list-style-type: none"> • Potencialmente elegibles: No reporta • Elegidos: 158,599 pacientes • Incluidos en el estudio: 19,337 pacientes • Terminaron tiempo de exposición: los autores no ofrecen datos al respecto.
Ámbito (lugar; fecha de reclutamiento, fecha de exposición, fecha de seguimiento y fecha de recolección de datos).	Estudio de Cohorte en los países bajos. Fecha de inicio de la observación: primera prescripción de agente hipoglicemiante en el periodo de tiempo entre 1 Enero de 1998 y 31 de diciembre de 2008. No se especifica fecha de recolección de datos.

¿Reporta criterio de elegibilidad de los pacientes?, detallar cuáles.	<p>Pacientes mayores de 18 años con alguna prescripción para agente hipoglicemiante entre el 1 de enero de 1998 y 31 de diciembre 2008.</p> <p>Usuarios de insulina incidentes (se verifico que todos los incluidos hayan tenido al menos 6 meses sin prescripción de Insulina antes de la inclusión).</p> <p>Pacientes con Diabetes Tipo II.</p> <p>Exclusiones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Participantes con una prescripción de cualquier insulina antes 01 de junio 2000 se excluyeron de la cohorte debido a que la insulina glargina se comercializa en los Países Bajos desde junio de 2000. • participantes con diagnóstico de cáncer primario antes del 1 de junio de 2000, diagnóstico primario de cáncer antes de la prescripción de insulina, o que tenían menos de 18 años en primera prescripción fueron excluidos. <p>No se especifica cantidad mínima de prescripciones secuenciales de agentes hipoglicemiantes para la inclusión.</p> <p>No se especifica cantidad mínima de exposición a un régimen hipoglicemiante, no se garantiza un grado de exposición suficiente, lo que potencialmente puede influir en el desarrollo de cáncer.</p>
¿Reporta fuentes y métodos de selección de participantes?, detallar cuales.	Pacientes que pertenecen a la red de información de salud (PHARMO RLS) y al Registro Medico Nacional Holandés.
Criterios diagnósticos	Los autores no detallan la forma de diagnóstico de cáncer.
Edad	Pacientes mayores de 18 años (edad promedio de los pacientes en los 3 grupos: 63 años)
Sexo	Hombres y mujeres
País	Países Bajos
Características de referencia en la práctica clínica/factores de confusión	<ul style="list-style-type: none"> • Edad a la primera prescripción de insulina • Sexo • Número de otros fármacos utilizados en el año antes del inicio de la insulina (con exclusión de los prescritos para la diabetes) • Número de hospitalizaciones en el año antes del inicio de la insulina • Tiempo calendario • Duración de la diabetes • Intolerancia a la glucosa (calculada por categoría de insulina en dosis diarias definidas media (DDD) sobre las prescripciones dispensadas)

5. Exposiciones	
Número total de grupos de exposición	3 grupos: Grupo 1. Insulina Glargina Grupo 2. Otros análogos de Insulina Grupo 3. Insulina Humana
Tiene en cuenta modificadores del efecto de la exposición	No
Exposición específica	Dosis diaria promedio Insulina Glargina: 44.1 U ± 63.4 U Dosis diaria promedio Otros análogos de Insulina: 15.4 U ± 44.5 U Dosis diaria promedio Otros Insulina Humana: 55.6 U ± 112.0 U Los autores no ofrecen detalles de marcas de los medicamentos usados.
Detalles de la exposición (suficientes para la replicación, de ser posible)	No están disponibles, los autores no ofrecen esta información.

6. Método estadístico	
Método estadístico	Modelo de riesgo proporcional (Modelo de Cox).
Métodos utilizados para examinar los subgrupos y las interacciones	La asociación entre insulina y cáncer se analizó mediante modelos de riesgo proporcional de Cox con la duración del uso del medicamento acumulada como determinante de tiempo. En este modelo, la exposición acumulada en los participantes con cáncer en la fecha de diagnóstico se compara con la exposición acumulada en todos los individuos sin cáncer con la misma duración de la exposición a la insulina.
Manejo estadístico de datos faltantes	No están disponibles, los autores no ofrecen esta información.
¿Los resultados se acompañan de una medida de precisión?	Si, intervalo de confianza.
¿Reporta análisis de sensibilidad?	No se evalúan posibles escenarios en caso de que hubiese datos perdidos. Hace análisis de sensibilidad para determinar si el riesgo se redujo después de la interrupción.

7. Desenlaces	
Desenlace	Medida desenlace primaria: ingreso al hospital con diagnóstico primario de cualquier tipo de cáncer.

	La medida de resultado secundaria fue el diagnóstico de uno de los siguientes cánceres sólidos: cáncer de colon, el cáncer de páncreas, cáncer de mama, el cáncer de próstata, el cáncer de endometrio, el cáncer de las vías respiratorias y la vejiga. Estos tipos de cáncer fueron seleccionados debido a que se han asociado con la diabetes, ya sea con un aumento o con una disminución del riesgo.
Descripción de los criterios diagnósticos	No están disponibles, los autores no ofrecen esta información.
Definición del desenlace (con los criterios diagnósticos si es relevante)	Desarrollo de cáncer.

8. Resultados

Número de participantes asignados a cada grupo de exposición que presentan la variable desenlace;	878 personas presentaron cáncer Grupo 1. Insulina Glargina = 158 casos de cáncer Grupo 2. Otros análogos de Insulina = 423 casos de cáncer Grupo 3. Insulina Humana = 592 casos de cáncer
Participantes perdidos al estudio	No están disponibles, los autores no ofrecen esta información.
Reporta motivos para desvincular sujetos del estudio	Los individuos fueron seguidos desde la primera prescripción de insulina hasta que el primero de uno de los siguientes eventos ocurrió: un cáncer, muerte, desvinculación del sistema SPI PHARMO o al final del período de estudio el 31 de diciembre de 2008.

9. Misceláneas

Fuente de financiación	Ninguna
Conclusiones clave de los autores del estudio	<p>El uso de la insulina glargina se asoció con un menor riesgo de tumores malignos en comparación con el uso de la insulina humana. Se encontraron resultados similares para el riesgo de cáncer en general y el uso de otros análogos de la insulina en comparación con la insulina humana.</p> <p>La mayoría de los miembros de la cohorte tenía una primera dosis mediana de 16,7 U por día.</p> <p>Cuando se utilizaron como criterios de valoración cánceres específicos, insulina glargina se asoció con un riesgo significativamente menor de cáncer de colon, pero no de otros tipos de cáncer. En contraste, el uso de la insulina glargina se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama (HR 1,58, IC 1,22, 2,05 95%) y cáncer de próstata (HR 2,76, CI 1,32, 5,80 95%) en comparación con el uso de la insulina humana.</p>

	En los usuarios de la insulina glargina la dosis no estaba relacionada con el diagnóstico de cáncer; no pudo esto ser demostrado para los análogos de insulina (diferentes de insulina glargina) y para insulina humana.
--	--

**Anexo 2: listas de chequeo para
estimar la calidad de la publicación a
incluir en el meta-análisis (STROBE)
(Tres ejemplos representativos)**

Artículo 1. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study⁵⁵

Item		Recomendación	Calificación
Título y Resumen	1	a. Indica el diseño del estudio en el título o el resumen	Si
		b. Reporta en el abstract un resumen informativo y balanceado de lo que se hizo y lo que se encontró	Si
Introducción			
Antecedentes/ Justificación	2	Indica los antecedentes y la justificación de la investigación	Si
Objetivos	3	Indica objetivos específicos e hipótesis del estudio.	Si
Métodos			
Diseño del estudio	4	Presenta elementos clave del diseño en las primeras partes del artículo	Si
Escenario	5	Describe el escenario, locaciones y datos relevantes, incluyendo periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recolección de datos	Describe el escenario. Sólo describe fecha de seguimiento
Participantes	6	Describe los criterios de elegibilidad y las fuentes y los métodos de selección de participantes. Describe los métodos de seguimiento	Sí.
VARIABLES	7	Define claramente la variable resultado, exposiciones, posibles factores de confusión y efectos modificadores. Describe los criterios diagnósticos si aplica	Define las variables, excepto los criterios diagnósticos
Fuente de datos y medidas	8	Para cada variable de interés, ofrece las fuentes de datos y los detalles de los métodos de evaluación.	Si
Sesgo	9	Aborda las fuentes potenciales de sesgo	No
Tamaño del estudio	10	Explica cómo se llegó al tamaño del estudio.	No
VARIABLES CUANTITATIVAS	11	Explica cómo se manejaron las variables cuantitativas en el análisis. Si aplica, describe cuáles grupos fueron escogidos y porqué.	Si

Métodos estadísticos	12	a. Describe todos los métodos estadísticos, incluyendo los usados para controlar los factores de confusión	Si
		b. Describe los métodos usados para examinar sub-grupos e interacciones.	Si
		c. Explica cómo se abordaron los datos faltantes	No
		d. Si aplica, explica cómo se hizo seguimiento a los datos perdidos	No
		e. Describe análisis de sensibilidad.	Si
Resultados			
Participantes	13	a. Reporta número de individuos en cada etapa del estudio, ejemplo, número de potencialmente elegibles, examinados para elegibilidad, elegibles, incluidos en el estudio, completaron el tiempo de seguimiento y analizados	No
		b. Da razones de la no participación en cada etapa.	No
		c. utiliza diagrama de flujo	Si
Datos descriptivos	14	a. Informa características de los participantes del estudio, por ejemplo información demográfica, clínica y social; ofrece información sobre la exposición y los posibles factores de confusión	Si, excepto información social.
		b. Indica el número de participantes que tuvieron datos faltantes en cada variable de interés.	No
		c. Resume el tiempo de seguimiento.	Si
Datos resultados	15	Reporta el número de eventos a través del tiempo	Si
Resultados principales	16	Informa las estimaciones no ajustadas, si aplica, las estimaciones ajustadas de acuerdo a los factores de confusión y precisión (por ejemplo intervalo de confianza); deja claro qué factores de confusión se ajustaron y la razón.	Si
Otros análisis	17	Reporta otros análisis realizados, ejemplo análisis de subgrupos	Si
Discusión			
Resultados clave	18	Resume los resultados claves y los relaciona con los objetivos	Si

Limitaciones	19	Discute las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de sesgo potencial o imprecisión.	Si
Interpretación	20	Ofrece una interpretación general cautelosa de los resultados teniendo en cuenta los objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, los resultados de estudios similares, y otros datos pertinentes.	Si
Otra Información			
Financiamiento	21	Reporta la fuente de financiación y el papel de los proveedores de fondos para el estudio y, si es su caso, para el estudio original sobre la que se basa el artículo.	No

Artículo 2. Risk of cancer in patients using glucose glucoselowering agents: a nationwide cohort study of 3.6 million people⁵⁶

Item		Recomendación	Calificación
Título y Resumen	1	a. Indica el diseño del estudio en el título o el resumen	Si
		b. Reporta en el abstract un resumen informativo y balanceado de lo que se hizo y lo que se encontró	Si
Introducción			
Antecedentes/ Justificación	2	Indica los antecedentes y la justificación de la investigación	Si
Objetivos	3	Indica objetivos específicos e hipótesis del estudio.	Si
Métodos			
Diseño del estudio	4	Presenta elementos clave del diseño en las primeras partes del artículo	Si
Escenario	5	Describe el escenario, locaciones y datos relevantes, incluyendo periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recolección de datos	Describe el escenario. Solo describe fecha de seguimiento
Participantes	6	Describe los criterios de elegibilidad y las fuentes y los métodos de selección de participantes. Describe los métodos de seguimiento	Si. No se describen los métodos de seguimiento
Variables	7	Define claramente la variable resultado, exposiciones, posibles factores de confusión y efectos modificadores. Describe los criterios diagnósticos si aplica	Define las variables, excepto los criterios diagnósticos y modificadores de la intervención.
Fuente de datos y medidas	8	Para cada variable de interés, ofrece las fuentes de datos y los detalles de los métodos de evaluación.	Si
Sesgo	9	Aborda las fuentes potenciales de sesgo	No
Tamaño del estudio	10	Explica cómo se llegó al tamaño del estudio.	No

Variables cuantitativas	11	Explica cómo se manejaron las variables cuantitativas en el análisis. Si aplica, describe cuales grupos fueron escogidos y porque.	Si
Métodos estadísticos	12	a. Describe todos los métodos estadísticos, incluyendo los usados para controlar los factores de confusión	Si
		b. Describe los métodos usados para examinar sub-grupos e interacciones.	No examinó sub-grupos.
		c. Explica cómo se abordaron los datos faltantes	No
		d. Si aplica, explica cómo se hizo seguimiento a los datos perdidos	No
		e. Describe análisis de sensibilidad.	No
Resultados			
Participantes	13	a. Reporta número de individuos en cada etapa del estudio, ejemplo, número de potencialmente elegibles, examinados para elegibilidad, elegibles, incluidos en el estudio, completaron el tiempo de seguimiento y analizados	No
		b. Da razones de la no participación en cada etapa.	No
		c. utiliza diagrama de flujo	No
Datos descriptivos	14	a. Informa características de los participantes del estudio, por ejemplo información demográfica, clínica y social; ofrece información sobre la exposición y los posibles factores de confusión	Si, excepto información social.
		b. Indica el número de participantes que tuvieron datos faltantes en cada variable de interés.	No
		c. Resume el tiempo de seguimiento.	Si
Datos resultados	15	Reporta el número de eventos a través del tiempo	Si
Resultados principales	16	Informa las estimaciones no ajustadas, si aplica, las estimaciones ajustadas de acuerdo a los factores de confusión y precisión (por ejemplo intervalo de confianza); deja claro que factores de confusión se ajustaron y la razón.	Si
Otros análisis	17	Reporta otros análisis realizados, ejemplo análisis de subgrupos	No

Discusión			
Resultados clave	18	Resume los resultados claves y los relaciona con los objetivos	Si
Limitaciones	19	Discute las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de sesgo potencial o imprecisión.	Si
Interpretación	20	Ofrece una interpretación general cautelosa de los resultados teniendo en cuenta los objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, los resultados de estudios similares, y otros datos pertinentes.	Si
Otra información			
Financiamiento	21	Reporta la fuente de financiación y el papel de los proveedores de fondos para el estudio y, si es su caso, para el estudio original sobre la que se basa el artículo.	No

Artículo 3. Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study⁵⁷

Item		Recomendación	Calificación
Título y Resumen	1	a. Indica el diseño del estudio en el título o el resumen	Si
		b. Reporta en el abstract un resumen informativo y balanceado de lo que se hizo y lo que se encontró	Si
Introducción			
Antecedentes/ Justificación	2	Indica los antecedentes y la justificación de la investigación	Si
Objetivos	3	Indica objetivos específicos e hipótesis del estudio.	Si
Métodos			
Diseño del estudio	4	Presenta elementos clave del diseño en las primeras partes del artículo	Si
Escenario	5	Describe el escenario, locaciones y datos relevantes, incluyendo periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recolección de datos	Describe el escenario. Solo describe fecha de seguimiento
Participantes	6	Describe los criterios de elegibilidad y las fuentes y los métodos de selección de participantes. Describe los métodos de seguimiento	Si. No se describen los métodos de seguimiento
Variables	7	Define claramente la variable resultado, exposiciones, posibles factores de confusión y efectos modificadores. Describe los criterios diagnósticos si aplica	Define las variables, excepto los criterios diagnósticos y modificadores de la intervención.
Fuente de datos y medidas	8	Para cada variable de interés, ofrece las fuentes de datos y los detalles de los métodos de evaluación.	Si
Sesgo	9	Aborda las fuentes potenciales de sesgo	No
Tamaño del estudio	10	Explica cómo se llegó al tamaño del estudio.	No

Variables cuantitativas	11	Explica cómo se manejaron las variables cuantitativas en el análisis. Si aplica, describe cuales grupos fueron escogidos y porque.	Si
Métodos estadísticos	12	a. Describe todos los métodos estadísticos, incluyendo los usados para controlar los factores de confusión	Si
		b. Describe los métodos usados para examinar sub-grupos e interacciones.	Si.
		c. Explica cómo se abordaron los datos faltantes	No
		d. Si aplica, explica cómo se hizo seguimiento a los datos perdidos	No
		e. Describe análisis de sensibilidad.	Si
Resultados			
participantes	13	a. Reporta número de individuos en cada etapa del estudio, ejemplo, numero de potencialmente elegibles, examinados para elegibilidad, elegibles, incluidos en el estudio, completaron el tiempo de seguimiento y analizados	No
		b. Da razones de la no participación en cada etapa.	No
		c. utiliza diagrama de flujo	Si
Datos descriptivos	14	a. Informa características de los participantes del estudio, por ejemplo información demográfica, clínica y social; ofrece información sobre la exposición y los posibles factores de confusión	Si, excepto información social.
		b. Indica el número de participantes que tuvieron datos faltantes en cada variable de interés.	No
		c. Resume el tiempo de seguimiento.	Si
Datos resultados	15	Reporta el número de eventos a través del tiempo	Si
Resultados principales	16	Informa las estimaciones no ajustadas, si aplica, las estimaciones ajustadas de acuerdo a los factores de confusión y precisión (por ejemplo intervalo de confianza); deja claro que factores de confusión se ajustaron y la razón.	Si
Otros análisis	17	Reporta otros análisis realizados, ejemplo análisis de subgrupos	Si

Discusión			
Resultados clave	18	Resume los resultados claves y los relaciona con los objetivos	Si
Limitaciones	19	Discute las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de sesgo potencial o imprecisión.	Si
Interpretación	20	Ofrece una interpretación general cautelosa de los resultados teniendo en cuenta los objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, los resultados de estudios similares, y otros datos pertinentes.	Si
Otra información			
Financiamiento	21	Reporta la fuente de financiación y el papel de los proveedores de fondos para el estudio y, si es su caso, para el estudio original sobre la que se basa el artículo.	No

