

# Nuevas insulinas

ISABEL GONZÁLEZ Y JULIO GUERRERO

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.

igonzalezc.hulp@salud.madrid.org; jguerrero@yahoo.es



Àxel Oliveres

## Puntos clave

- El buen control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 reduce el riesgo de complicaciones agudas como de complicaciones microvasculares a largo plazo. Esto se consigue con insulinas que remeden la secreción fisiológica. Es decir, con la administración de insulinas que tengan una acción basal, junto con insulinas de acción rápida antes de las ingestas.
- La insulina lispro es un análogo de acción rápida que se puede administrar inmediatamente antes de las comidas, mejora la glucemia posprandial respecto a la insulina regular y reduce el riesgo de hipoglucemias nocturnas. Asimismo, mejora la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) comparada con la insulina humana cuando se administra en perfusión continua de insulina o en pauta de múltiples bolos.
- La insulina aspart tiene un efecto similar a la insulina lispro, tanto inyectada como usada en bombas de perfusión continua.
- La insulina glargina es una insulina basal con una vida media larga, de manera que se puede administrar una vez al día. No se puede mezclar con otras insulinas. Comparada con la insulina NPH tiene un perfil farmacocinético más plano y reduce el riesgo de hipoglucemias nocturnas.
- La insulina detemir es una insulina basal con una vida media entre la NPH y la glargina. Es un fluido neutro que puede mezclarse con otras insulinas. Respecto a la NPH es farmacocinéticamente menos variable, permite un control glucémico más predecible y reduce el riesgo de hipoglucemias nocturnas. Suele exigir 2 inyecciones al día, a una dosis y un reparto similar a la NPH. Hacen falta más estudios a largo plazo para ver la seguridad y beneficios de los tratamientos con los nuevos análogos de insulinas basales.

La destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas en la diabetes mellitus tipo 1 conlleva una pérdida de la producción de insulina y, consecuentemente, la muerte inevitable por cetoacidosis. Con la llegada de la insulinoterapia exógena en los años veinte, y su ulterior avance, se ha producido un evidente incremento de la esperanza de vida en estos pacientes.

El objetivo del tratamiento es conseguir un adecuado control metabólico con glucemias próximas a la normalidad, para evitar tanto las complicaciones agudas como las crónicas. No obstante, el control metabólico casi nunca se acerca al estado de euglucemia propio de los sujetos sanos; por una parte, la mayoría de las personas con diabetes mellitus tipo 1 presenta una hiperglucemia prevalente, pese al tratamiento; por otra, las que muestran un buen control glucémico suelen presentar frecuentes episodios de hipoglucemia. Esta situación exige encontrar terapias que simulen lo mejor posible el perfil fisiológico de la insulina y, por tanto, evite los riesgos del diabético en sus 2 vertientes.

En la actualidad, la estrategia de tratamiento es el régimen basal/bolo. Los requerimientos basales de insulina durante 24 h se cubren con insulinas de acción prolongada o con la administración continua de insulina mediante bombas de infusión. Y para cubrir las ingestas se precisa la administración de bolos de insulinas de acción rápida.

## Insulinoterapia subcutánea

Los avances en genética molecular, en cuanto a tecnología de ADN recombinante, permitieron sustituir la insulina de origen animal por la insulina humana (IH), así como la síntesis de nuevas moléculas dirigidas a un mejor control glucémico. Con este objetivo, en los últimos años se han ido incorporando al mercado distintos tipos de análogos (de acción rápida y de acción lenta), cuya acción resulta más predecible que la de sus homólogos (insulina regular e insulina NPH –insulina neutra protamina–, respectivamente). Sin embargo, esta ventaja lleva inherente un mayor potencial mitógeno relacionado con su mayor afinidad por receptores para el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y, por este motivo, en el mercado sólo existen 4 tipos de análogos de insulinas, frente a más de mil ensayados<sup>1</sup>.

### Análogos de acción rápida

Las modificaciones estructurales realizadas sobre la insulina regular (porción C-terminal de la cadena B) permiten a este tipo de insulinas absorberse rápidamente del tejido subcutáneo y, en consecuencia, administrarse más cómodamente que la insulina regular, justo antes de comer. Además, dado que su vida media es menor, su acción resulta más predecible y se reduce la tasa de episodios de hipoglucemia<sup>1</sup>.

#### *Insulina lispro (Humalog®)*

1. *Estructura molecular.* Los aminoácidos prolina y lisina de las posiciones 28 y 29 de la cadena B son intercambiados, lográndose una molécula más parecida a la IGF-1 y con mayor afinidad por su receptor. La potencia mitógena, sin embargo, resulta ser menor que la de la IH<sup>1-4</sup>.

2. *Farmacocinética y farmacodinamia.* Su absorción es más rápida que la de la IH (10-25 min), su vida media menor (4-5 h), y

el pico significativamente mayor y más precoz (1-2 h). Esta cinética favorable la hace menos dependiente de la dosis administrada y del lugar de inyección, y puede administrarse por vía intravenosa en infusión continua<sup>1-4</sup>.

3. *Indicaciones.* Sus ventajosas propiedades la hacen apta para usarla como sustituta de la insulina regular en cualquier tipo de diabetes, preferentemente en pautas de múltiples bolos<sup>1,2,4</sup>.

4. *Eficacia.* Aunque la excursión glucémica posprandial obtenida con lispro es comparativamente menor que con insulina regular, ensayos aleatorizados a gran escala no parecen demostrar una clara mejoría de la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ), a menos que su administración sea en múltiples bolos<sup>2,4</sup>. No obstante, las ventajas encontradas tienen que ver con la menor tasa de hipoglucemias y con su empleo en infusión continua por vía intravenosa<sup>1,3,4</sup>.

5. *Posología.* La dosis administrada es similar a la de insulina regular pero su rápida acción permite que se administre justo antes de iniciar la ingesta e, incluso, tras las ingestas caprichosas de algunos niños pequeños<sup>5</sup>. Dado que su farmacocinética varía si es asociada a NPH, las premezclas del mercado sólo contienen este tipo de insulina con un porcentaje fijo asociado a protamina. En pediatría, puesto que las dosis varían en función de la glucemia preprandial, las mezclas realizadas manualmente se hacen con NPH sin encontrarse variaciones importantes en su acción<sup>1</sup>.

#### *Insulina aspart (Novorapid®)*

1. *Estructura molecular.* El aminoácido prolina de la posición B28 es sustituido por aspartato<sup>2,5</sup>. Este cambio logra grandes similitudes con la IH en cuanto a afinidad por el receptor para IGF-1 y potencia metabólica, pero reduce significativamente la potencia mitógena<sup>1,2</sup>.

2. *Farmacocinética y farmacodinamia.* Es muy similar a la de la lispro<sup>1,6</sup> aunque algunos estudios han encontrado diferencias sutiles para vida media y momento de pico máximo, ligeramente mayores para la aspart<sup>1,2</sup>.

3. *Indicaciones, eficacia y posología.* Similares a las de la lispro<sup>1,2,6</sup>.

### Análogos de acción prolongada

Las principales limitaciones de las insulinas de acción prolongada (NPH, lenta y ultralenta) están en relación con su incapacidad para reproducir el perfil fisiológico nocturno de la insulina. La insulina NPH, la única de acción prolongada utilizada en pediatría, tiene una farmacocinética de perfil poco reproducible y muy dependiente de la dosis y del lugar de administración. Estas características la hacen impredecible, tanto inter como intraindividualmente, y se incrementa el riesgo para hipoglucemias, particularmente por la noche, y limitando las posibilidades de un adecuado control metabólico<sup>1</sup>.

Los 2 análogos de acción prolongada existentes en la actualidad pretenden minimizar estos defectos al intentar simular un perfil insulínico más fisiológico, esto es, con menos pico de acción y más predecible.

#### *Insulina glargina (Lantus®)*

1. *Estructura molecular.* Dos residuos de arginina son añadidos a la porción C-terminal de la cadena B, modificándose el pun-

**Tabla 1.** Farmacocinética comparada de los distintos tipos de insulina subcutánea empleados en pediatría

Insulina	Inicio de acción	Pico de acción	Duración de acción
Insulina regular	30 min-1 h	2-4 h	5-8 h
Insulina lispro	10-25 min	1-2 h	4-5 h
Insulina aspart	10-25 min	1-2 h	4-5 h
Insulina NPH	1-2 h	5-7 h	13-18 h
Insulina glargina	1-2 h	4-5 h	≈ 24 h
Insulina detemir	1-2 h	6-8 h	10-18 h

to isoeléctrico de la molécula de un pH de 5,4 a 6,8 que la hace precipitar en medios neutros, como el tejido celular subcutáneo. Este hecho permite una liberación lenta que prolonga su acción, pero obliga a que sea vehiculizada en medio ácido<sup>1,7</sup>.

2. *Farmacocinética y farmacodinamia.* Su inicio de acción tiene lugar en 1 h. Su actividad óptima la alcanza a las 4-5 h y dura, con un pico poco pronunciado, en torno a las 24 h<sup>7,8</sup>. Por otra parte, dado que no precisa de un enlentecedor como la protamina, su variabilidad es menor<sup>1</sup>. No se han encontrado diferencias de acción según el lugar de administración<sup>7</sup>. En caso de disfunción hepática o renal se ha comprobado un incremento de sus valores<sup>7</sup>.

3. *Indicaciones.* Su tolerabilidad y su eficacia se han establecido en pacientes de 6 años o más, tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2<sup>7</sup>, aunque algunos ensayos se han realizado en niños más pequeños (mayores de 2 años) con idéntica respuesta, sobre todo en lo que respecta a una reducción de las tasas de hipoglucemia<sup>8-11</sup>.

4. *Eficacia y tolerabilidad.* Aunque en algunos ensayos no se encuentra diferencia significativa entre glargina y NPH en cuanto a reducción de HbA<sub>1c</sub> y de índice de masa corporal, sí existe un claro descenso de las glucemias en ayunas<sup>1,7-9,12</sup> y, en la mayor parte de los estudios, una reducción de la tasa de hipoglucemias, fundamentalmente nocturnas, a favor del análogo<sup>1,7,9-11,13</sup>. En lo referente a la potencia mitógena, debido a su gran afinidad por el receptor de la IGF-1, ésta es muy elevada pero, hasta la fecha, tanto en modelos animales como en humanos no se ha asociado a un incremento del potencial mutágeno<sup>7</sup>.

5. *Posología.* Sólo puede administrarse por vía subcutánea. Su vida media prolongada permite una administración diaria aunque ésta puede ser menor si se administra al final del día<sup>1,7,8</sup>. El medio ácido en que va inmersa exige que no pueda ser mezclada con ningún otro tipo de insulina y obliga a que se administre en un lugar distinto<sup>1,7</sup>. Este medio ácido también podría justificar el dolor que sienten algunos pacientes en el lugar de inyección<sup>1</sup>.

Puede utilizarse sola o asociada a antidiabéticos orales o insulina rápida. En la diabetes mellitus tipo 1, la pauta aconsejada incluye una dosis al día a razón de un 80% de la basal diaria previa (p. ej., NPH), acompañada de un análogo de acción rápida en el momento de las comidas principales, permitiendo, a

diferencia de la insulina NPH, una gran flexibilidad de horarios<sup>7,9</sup>.

### *Insulina detemir (Levemir®)*

1. *Estructura molecular.* Análogo de reciente comercialización al que se le añade una molécula de ácido graso mirístico a nivel del aminoácido lisina B29 y al que se le suprime el aminoácido treonina de la posición B30<sup>1,14</sup>. Son reducidas su potencia metabólica y su afinidad por la IGF-1, por lo que los riesgos teóricos de hipoglucemia y mutágeno son menores a los del resto de las insulinas existentes<sup>1</sup>.

2. *Farmacocinética y farmacodinamia.* Su inicio de acción tiene lugar en 1-2 h<sup>1</sup>. La asociación con un ácido graso le permite unirse reversiblemente a la albúmina en un 98% y mantener así una vida media larga aunque dependiente de la dosis<sup>1,14-16</sup>.

Heise et al<sup>15</sup> establecen una vida media, a dosis equivalente con NPH de 0,3 U/kg, de 17 h. Aunque esta unión con albúmina puede crear interacciones con otros fármacos, tal hecho no se ha demostrado<sup>1</sup>. Por otra parte, al ser soluble en pH neutro, no cristaliza como lo harían la NPH y la glargina, deduciéndose una variabilidad en su acción aún menor<sup>1,14-18</sup>.

3. *Indicaciones, eficacia y tolerabilidad.* Todo lo comentado anteriormente hace de esta molécula una insulina ideal en pediatría, en lo que respecta al potencial mutágeno y tasa de hipoglucemias.

4. *Posología.* Su vida media suele exigir 2 inyecciones al día, a una dosis y con un reparto equivalente a la NPH. Debe acompañarse, al igual que la glargina, de análogos de acción rápida administradas en las comidas principales<sup>1,15,18</sup>.

## **Insulinoterapia inhalada (exubera)**

La adherencia a los regímenes basal/bolo de múltiples inyecciones no siempre es fácil y representa una causa frecuente de mal control metabólico. Por esta razón, la insulinoterapia inhalada empleada en forma de bolo aparece, recientemente, como una alternativa adecuada<sup>19-22</sup>, todavía no comercializada en nuestro país.

Puesto que su empleo en pediatría queda reservado para adolescentes mayores de 12 años y los ensayos clínicos existentes a estas edades son escasos, resumimos muy someramente sus características<sup>20-22</sup>:

– Sustituye a la insulina de acción rápida de inyección subcutánea (1 mg inhalado equivale a 2-3 U de insulina subcutánea), por lo que exige una dosis basal de insulina subcutánea (NPH o análogo de acción lenta) en un régimen similar al convencional.

– Tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2, la eficacia obtenida con insulina inhalada en cuanto a reducción de HbA<sub>1c</sub> es similar a la existente con la subcutánea.

– Los efectos secundarios de esta nueva terapia incluyen, además de una tasa equivalente de episodios de hipoglucemia, tos leve-moderada que mejora con el tiempo y una discreta reducción de la capacidad pulmonar en algunos pacientes.



## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■ Ensayo clínico controlado

1. ●● Lindholm A. New insulins in the treatment of diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002;16:475-92.
2. Brange J, Volund A. Insulin analogs with improved pharmacokinetic profiles. *Adv Drug Delivery Rev.* 1999;35:307-35.
3. ● Brunelle RL, Llewellyn J, Anderson JH Jr, Gale EAM, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:1726-31.
4. Torlone E, Fanelli C, Rambotti AM, Casi G, Modarelli F, Divincenzo A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and glucose counter regulation following subcutaneous injection of the monomeric insulin analog Lys (B28), Pro(B29) in IDDM. *Diabetologia.* 1994;37:713-20.
5. ● Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2359-64.
6. Raskin P, Guthrie R, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:583-8.
7. Campbell RK, White JR, Levien T, Baker D. Insulin glargine. *Clin Ther.* 2001;23:1938-57.
8. ● Colino E, López-Capapé M, Golmayo L, Álvarez MA, Alonso M, Barrio R. Therapy with insuline glargine (Lantus®) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;70:1-7.
9. ● Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt DT. Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes. *Pediatrics.* 2005;115:1320-4.
10. ●● Tan CY, Wilson DM, Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2004;5:80-6.

11. ● Dixon B, Chase HP, Burdick J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2005;6:150-4.
12. ● Rosenstock J, Park G, Zimmerman J, US insuline glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care.* 2000;23:1137-42.
13. ●● Standl E. Comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin in intensified therapy of type 1 diabetic: results of and international, multicenter, randomized 28-week study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108 Suppl 1:159.
14. Havelund S, Plum A, Ribel U, Jonassen I, Volund A, Markussen J, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res.* 2004;21:1498-504.
15. Heise T, Nosek L, Büllmann Ronn B, Endah L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004;53:1614-20.
16. ● Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Görzer E, Regittinig W, et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog Detemir. *Diabetes Care.* 2005;28:1107-12.
17. Danne T, Lüpke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:3087-92.
18. ● Pieber TR, Draeger E, Kristensen A, Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir versus morning plus bedtime NPH insulin. *Diabet Med.* 2005;22:850-7.
19. Mollema ED, Snoek FJ, Heine RJ, Van der Ploeg HM. Phobia of self-injecting and self-testing in insulin-treated diabetes patients: opportunities for screening. *Diabet Med.* 2001;18:671-4.
20. Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, Yale JF, Barret E, Gerich JE, et al. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2005;28:1630-5.
21. ● Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJ, Schwartz SL. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6 month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care.* 2004;27:2622-7.
22. ● Rosenstock J, Cappelleri J, Bolinder B, Gerber RA. Patient satisfaction and glycemic control after 1 year with inhaled insulin (Exubera) in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:1318-23.

## Bibliografía recomendada

Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2359-64.

*Ensayo clínico controlado y prospectivo realizado en niños y adolescentes. Establece que, aunque la administración preprandial de insulina aspart es preferible, su administración posprandial es una alternativa segura y efectiva. Esta propiedad la habilita para ser usada en aquellas situaciones que no permiten conocer de antemano la ingesta (niños pequeños y caprichosos con la comida, inapetencia o malestar digestivo, etc.).*

Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Görzer E, Regittinig W, et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog Detemir. *Diabetes Care.* 2005;28:1107-12.

*Ensayo clínico controlado, prospectivo y doble ciego que compara la eficacia obtenida a diferentes dosis de detemir en 5 grupos y un sexto con NPH a 0,3 U/kg. Los resultados ponen de manifiesto un perfil farmacocinético plano y prolongado, aunque con una duración dependiente de la dosis; establecen que una dosis de detemir de 0,29 U/kg ejerce el mismo efecto que 0,30 U/kg de NPH, aunque con mayor duración de acción (16,9 frente a 12,7 h, respectivamente).*

Pieber TR, Draeger E, Kristensen A, Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir versus morning plus bedtime NPH insulin. *Diabet Med.* 2005;22:850-7.

*Ensayo clínico controlado multicéntrico que compara la eficacia y el riesgo hipoglucémico de 3 pautas diferentes: detemir desayuno-cena, detemir desayuno-medianoche y NPH desayuno-medianoche. Los 2 primeros grupos no presentan diferencias entre sí, mientras que éstos comparados con la terapia NPH muestran menos variabilidad en los niveles glucémicos, así como una menor tasa de hipoglucemias.*

Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, Yale JF, Barret E, Gerich JE, et al. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2005;28:1630-5.

*Ensayo clínico controlado, prospectivo y multicéntrico de 306 pacientes entre 12 y 65 años, donde comparan la eficacia en 2 grupos (NPH + insulina regular frente a NPH + insulina inhalada), estableciendo una eficacia similar en cuanto a reducción de HbA1C a los 6 meses y del control glucémico posprandial. Los autores observan, sin embargo, una mayor tasa de reducción de la glucemia en ayunas así como de la incidencia de hipoglucemias graves.*