

# Las nuevas insulinas: Revisión

Aragón Alonso A<sup>1</sup>  
Oliván Palacios B<sup>2</sup>  
Manzano Arroyo P<sup>3</sup>  
Lucas Morante T<sup>4</sup>

## RESUMEN

■ En este trabajo se revisan los nuevos tipos de insulina. En la actualidad existen cuatro análogos de insulina, que o bien ya están en el mercado o estarán disponibles pronto. Dos análogos de insulina de acción rápida, la insulina aspart y la insulina lispro, y dos análogos basales o de acción lenta, la insulina glargina y la insulina detemir. Además, se están desarrollando alternativas a la administración por inyección subcutánea, como la insulina oral, la nasal o la inhalada. Se repasarán sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, eficacia clínica, dosis y efectos adversos.

PALABRAS CLAVE: Análogos de insulina. Insulina inhalada.

Inf Ter Sist Nac Salud 2003; 28: 41-49

## INTRODUCCIÓN

La secreción de insulina fisiológica tiene dos componentes, uno basal continuo y otro agudo desencadenado por la hiperglucemia. En sujetos no diabéticos, la ingesta de comida produce un rápido aumento de la concentración de insulina plasmática a los 30-45 minutos seguido por una disminución a los valores basales a las 2-3 horas (figura 1). El objetivo del tratamiento insulínico es inducir un efecto metabólico similar al producido por la secreción de insulina endógena.

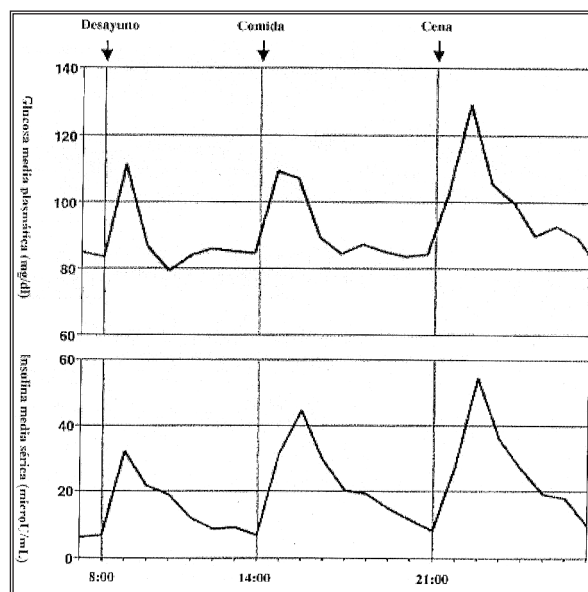
Las insulinas tradicionales no han conseguido los niveles basales y postprandiales requeridos para mantener las glucemias normales. Así, la insulina humana regular presenta una absorción demasiado lenta desde el lugar de administración (debido a la asociación de los monómeros de la insulina en dímeros y hexámeros), lo que puede resultar en una hiperglucemia postprandial, mientras que la duración de su acción es demasiado prolongada, lo que puede provocar una hipoglucemia tardía. Su perfil farmacocinético es muy variable con un inicio de acción a los 30-60 minutos, un efecto máximo a las 2-4 horas y una duración entre 5 y 7 horas. Para conseguir un control glucémico adecuado se necesitan insulinas de acción rápida con un comienzo de acción más precoz y una duración de acción más corta. La insulina protamina lenta de Hagedorn (NPH)

## ABSTRACT

■ This article reviews the new insulin analogs. There are now four available or soon-to-be available other insulin analogs. Two rapid acting insulin analogs, insulin lispro and insulin aspart, and two basal insulin analogs, insulin glargine and insulin detemir. Alternative insulin delivery systems like oral, nasal or inhaled insulin are now in study. We review the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, clinical effectiveness, doses and adverse effects.

KEY WORDS: Insulin analogs. Inhaled insulin.

FIGURA 1  
MEDIA DE LA INSULINA SÉRICA Y NIVELES DE GLUCOSA PLASMÁTICA EN SUJETOS NO DIABÉTICOS



o insulina intermedia comienza su acción entre 1-2 horas después de su administración, su efecto máximo se produce entre 5 y 7 horas y su duración (12-13 horas) presenta variabilidad inter e intraindividual. Se necesitan insulinas de acción larga, sin picos de acción y con biodisponibilidad menos variable, para mantener un buen control glucémico sin hipoglucemias.

<sup>1</sup> Médico Interno residente (MIR).

<sup>2</sup> Jefe adjunto FEA.

<sup>3</sup> Jefe Sección.

<sup>4</sup> Jefe Servicio.

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario "Puerta de Hierro". Madrid.

Gracias a técnicas de recombinación genética y mediante el cambio en la secuencia de aminoácidos de la insulina humana, se han desarrollado nuevos tipos de insulina: los análogos de acción rápida y los de acción basal. Los análogos de acción rápida tienen menor tendencia a asociarse en complejos hexaméricos que la insulina humana y se absorben con más facilidad, por lo que su comienzo de acción es más precoz, el pico más elevado y la desaparición más rápida. Los análogos de acción lenta producen una liberación de insulina más lenta y sin picos por lo que disminuye la frecuencia de las hipoglucemias nocturnas. En la actualidad existen cuatro análogos de insulina que o bien ya están en el mercado o estarán disponibles pronto. Dos análogos de insulina de acción rápida, la *insulina aspart* y la *insulina lispro*, y dos análogos de insulina basal, la *insulina glargina* y la *insulina detemir*.

Además se están desarrollando alternativas a la administración por inyección subcutánea, como son la insulina oral, la insulina nasal o la insulina inhalada.

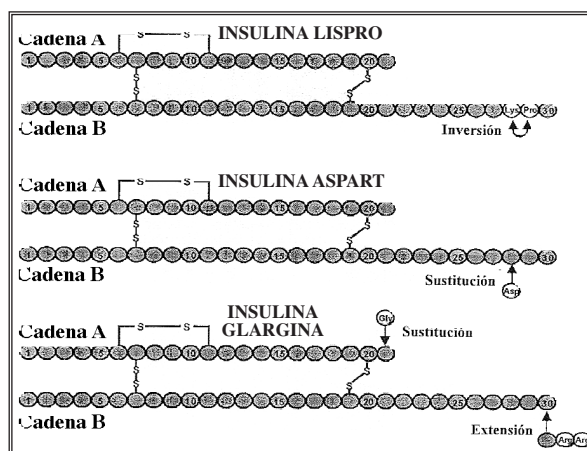
## ANÁLOGOS DE LA INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA

### • INSULINA ASPART (NovoRapid®)

#### *Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas*

La insulina aspart es idéntica estructuralmente a la insulina humana regular salvo por la sustitución de la prolina en la posición 28 de la cadena B por un ácido aspártico, lo que reduce la tendencia a la agregación de los monómeros (1), (figura 2). Su espectro de acción es el siguiente: inicio a los 5-15 minutos después de la inyección, pico máximo de acción a los 60-120 minutos y duración de 2 a 4 horas. Por tanto, en relación con la insulina humana regular, se absorbe el doble de rápido, alcanza una concentración sérica 2 veces mayor, y dura la mitad de tiempo (Tabla I).

FIGURA 2  
ESTRUCTURAS MOLECULARES PRIMARIAS DE  
LOS ANÁLOGOS DE INSULINA



Su eliminación parece ser similar a la de la insulina humana regular. Las características farmacocinéticas no se afectan significativamente en los casos de disfunción hepática o renal, si bien las concentraciones de insulina aspart pueden incrementarse en dichas situaciones (como ocurre con otros tipos de insulina), por lo que en estos pacientes es recomendable un control glucémico más frecuente. Por otra parte, dichas características farmacocinéticas no se afectan en caso de obesidad y todavía no se han estudiado completamente en ancianos y embarazadas (1).

Otro punto importante que ha sido valorado, es el relativo a la afinidad de este análogo por los distintos receptores. Así, su afinidad por el receptor de insulina (responsable del efecto metabólico) y por el receptor de IGF-1 (responsable del efecto mitogénico) es similar a la de la insulina humana regular (3).

#### *Aspectos clínicos*

En los últimos años se han realizado diversos ensayos clínicos randomizados para evaluar la eficacia de la

TABLA I  
FARMACOCINÉTICA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE INSULINA

TIPO DE INSULINA	COMIENZO DE LA ACCIÓN	ACCIÓN MÁXIMA (HORAS)	TIEMPO DE ACCIÓN (HORAS)
Insulina humana regular	30-60 min	2 a 4	5-7
Insulina lispro	5-15 min	1 a 2	2-4
Insulina aspart	5-15 min	1 a 2	2-5
Insulina NPH	1-2 horas	5 a 7	12-13
Insulina glargina	1-2 horas	4 a 5	≤ 24
Insulina detemir	1-2 horas	6 a 8	10-18

insulina aspart en relación con la humana regular, como parte de la terapia insulínica intensiva (administrando insulina NPH de 1 a 3 veces al día como insulina basal) (2). Se ha demostrado que la insulina aspart administrada inmediatamente antes de las comidas, produce un control glucémico postprandial mejor en los diabéticos tipo 1 (DM 1), y similar en los tipo 2 (DM 2), en relación a la insulina humana regular administrada 30 minutos antes de las comidas. Por otro lado, en ambos tipos de diabéticos, proporciona un control glucémico postprandial mejor que el de la insulina humana regular administrada inmediatamente antes de la comida. Si bien en los estudios iniciales no se demostraban diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ), existen estudios más recientes que sí reflejan que la administración de insulina aspart inmediatamente antes de la comida en los diabéticos tipo 1 consigue unos niveles de  $HbA_{1c}$  significativamente menores que los obtenidos con la administración (generalmente 30 minutos antes de las comidas) de insulina regular humana. Por otra parte, la mayoría de los ensayos muestran que con la insulina aspart se alcanzan cifras de glucemia postprandial e incrementos de la glucemia pandrial media significativamente menores (2). Finalmente, existen datos preliminares que indican que con la administración de este análogo durante 3 años los valores de  $HbA_{1c}$  también son significativamente menores (4).

En cuanto a los diabéticos tipo 2, los datos preliminares de los estudios reflejan que con la insulina aspart hay una tendencia a la presentación de menores niveles de hemoglobina glucosilada, sin llegar a encontrar diferencias estadísticamente significativas (2).

Por lo que respecta a los niños (entre 7 y 17 años), los estudios muestran unas cifras de  $HbA_{1c}$  y de glucemia postprandial similares con las insulinas aspart y humana regular (5).

Por otra parte, la incidencia global de hipoglucemia (episodios mayores y menores) es similar o tiende a ser menor con la administración de insulina aspart frente a la regular humana. Dos de los tres ensayos que evalúan la incidencia de hipoglucemias mayores nocturnas, encuentran una incidencia significativamente menor con la insulina aspart (6). La insulina aspart presenta un número similar de otro tipo de efectos adversos, así como unos perfiles inmunológicos semejantes a los de la insulina regular (2).

### Administración

Numerosos estudios han llegado a las siguientes recomendaciones en cuanto a su dosificación y administración (2):

- En Estados Unidos y Europa la insulina aspart está indicada para el tratamiento de adultos con diabetes

tipo 1 y 2 como parte de una terapia insulínica intensiva (a través de un régimen de “bolus-basal” o mediante bomba de infusión subcutánea continua). En Europa también está aprobado su uso en niños diabéticos sustituyendo a la insulina humana regular sólo cuando pueda resultar beneficioso un rápido inicio de acción (sin embargo no se han realizado estudios en menores de 6 años). Debe representar del 50 al 70% de la dosis total de insulina cuando forme parte de un régimen de “bolus-basal” (el mantenimiento de un control glucémico basal debe ser realizado con una insulina de acción lenta o intermedia).

- La dosis de insulina aspart debe ser adaptada a las características de cada paciente; se recomienda que la dosis inicial de la insulina aspart sea un 10% menor que la dosis de la insulina previa a la que sustituye.
- Se aconseja su administración inmediatamente (5 a 10 minutos) antes de las comidas; en Europa también está establecida su administración postprandial cuando sea necesario.
- En el caso de su utilización en las bombas de infusión subcutánea continua, no debe diluirse ni mezclarse con otro tipo de insulina. Por el contrario, si se inyecta subcutáneamente sí puede mezclarse con la insulina humana NPH, pero debido a que el nivel máximo de insulina aspart se reduce ligeramente como resultado de esta mezcla, se recomienda que se llene la jeringa con insulina aspart en primer lugar y que su inyección se realice en menos de 3 minutos tras la mezcla. Por otro lado, la insulina aspart, como otros tipos de insulinas, *no debe mezclarse* con insulina glargina.
- Al existir datos limitados del uso de la insulina aspart durante el embarazo o de los niveles de la misma que se excretan en la leche humana, se recomienda precaución en su administración durante el embarazo y lactancia (en el primer caso sólo debería administrarse cuando el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto). Finalmente, si bien las propiedades farmacocinéticas de este análogo no parecen afectarse en las situaciones de insuficiencia hepática y renal ni en la obesidad. No existen suficientes estudios acerca de las mismas en niños menores de 6 años y en ancianos.

### • INSULINA LISPRO (Humalog®)

#### Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas

Esta insulina presenta la siguiente modificación estructural respecto a la insulina humana regular responsable de la disminución de la tendencia a la autoasociación: el intercambio entre la prolina de la posición 28 de la cadena B por la lisina de la posición 29 (Figura 2). Su espectro de acción es el siguiente: actúa a los 5-

15 minutos de su inyección, presenta un nivel de concentración máximo a los 60 minutos, y desaparece a las 2-4 horas (6).

Tanto los parámetros farmacocinéticos (estudios realizados en diabéticos tipo 1) como la afinidad por el receptor de la insulina y su efecto metabólico, son en gran medida similares a los referidos con la insulina aspart (2). Por otra parte, si bien la afinidad de la insulina lispro por el receptor de IGF-1 es ligeramente mayor *in vitro*, esto no ocasiona diferencia en la actividad estimuladora del crecimiento celular *in vivo* (8).

### Aspectos clínicos

Parece que los dos análogos son comparables en el control de la glucemia postprandial (estudios en diabéticos tipo 1) (2).

En pacientes con DM 1, se ha objetivado un descenso de la HbA<sub>1c</sub> estadísticamente significativo cuando se administra insulina lispro como parte de una terapia insulínica intensiva ( junto con 2 ó más inyecciones diarias de insulina NPH ) así como cuando se administra a través de bomba de infusión subcutánea continua respecto a la insulina humana regular (7). En ambas circunstancias esta mejoría del control glucémico no se acompaña de un aumento de los episodios de hipoglucemia, sino que por el contrario éstos fueron iguales o incluso menores, no sólo en su totalidad, sino particularmente en cuanto al número de episodios severos (incluido coma ) y nocturnos (8). También se han realizado estudios en adolescentes (9 a 18 años) con DM 1 sin observarse diferencias estadísticamente significativas en los valores de HbA<sub>1c</sub> entre la administración de este análogo y de insulina regular; sin embargo con la insulina lispro se produjeron un menor número de episodios de hipoglucemia, especialmente nocturnos.

Con respecto a los diabéticos tipo 2, la combinación de la insulina lispro con un antidiabético oral, consigue una mejoría del control metabólico del orden de 1.5-2.5% en la HbA<sub>1c</sub>, lo que tampoco se acompañó de un aumento del riesgo de hipoglucemia (7).

Por otra parte, no existen diferencias respecto a la insulina regular en cuanto al perfil inmunogénico ni en la incidencia de reacciones alérgicas (9).

### • FÓRMULAS PREMEZCLADAS

Se han desarrollado diversas formulaciones donde están premezclados los dos análogos de la insulina de acción rápida con una insulina de acción más lenta. Las premezclas tradicionales con bajo porcentaje de insulina rápida, contienen un 30% de insulina regular y un 70% de insulina NPH, y se inyectan antes del desayuno y cena. Los análogos no deberían mezclarse con insuli-

na NPH pues la interacción de los dos tipos de insulina afecta a las propiedades farmacocinéticas. Por ello, dichas premezclas contienen sólo análogos de la insulina, del cual un porcentaje es protamínico (8).

La administración de estas premezclas dos veces al día no puede lograr tan adecuado control glucémico como con la terapia insulínica intensiva, pero pueden ser especialmente útiles para aquellos pacientes que consideren la terapia intensiva demasiado “exhaustiva”, o bien en pacientes diabéticos tipo 2 acostumbrados a regímenes más simples o bien cuando otra persona tiene que administrar la insulina (familiares, enfermeras, etc.).

### 1. Insulina Aspart Bifásica (Novo Mix 30®)

Se trata de una insulina bifásica que contiene un 30% de insulina aspart soluble y una fase cristalina (70%) que corresponde a la insulina aspart protamina (análogo de la insulina de acción intermedia), cuyo perfil de actividad es similar al de la insulina humana NPH. Cuando se inyecta por vía subcutánea, la acción se inicia a los 10-20 minutos, teniendo un efecto máximo entre 1 y 4 horas después de la inyección.

La ventaja clínica de este tipo de mezcla es la mejora del control glucémico postprandial, con menor riesgo de hipoglucemias en comparación con las mezclas de insulina humana, tanto en diabéticos tipo 1 como tipo 2. Sin embargo, las cifras de HbA<sub>1c</sub> no han resultado ser diferentes respecto a las obtenidas con mezclas de insulina regular (2).

### 2. Mezclas de Insulina Lispro (Insulina lispro Mix 25® y Mix 50®)

Se trata de mezclas de insulina lispro (25 y 50% del total) con NPL (una formulación de insulina lispro protamínica cuya farmacocinética y farmacodinamia es comparable a la de la insulina NPH). Respecto a las ventajas clínicas de dichas mezclas se puede aplicar lo dicho en relación con la insulina bifásica aspart.

Por otra parte, hay que señalar que las mezclas con ambos tipos de análogos no se han investigado totalmente en poblaciones determinadas como ancianos, niños, embarazadas y pacientes con disfunción renal o hepática, por lo que se recomienda precaución si se administra en estos casos.

Finalmente, hay que señalar que si bien tanto con la *insulina aspart* como con la *lispro*, así como con sus respectivas mezclas, se ha demostrado en diversos estudios la mayor satisfacción y mejora de la calidad de vida de los pacientes, también cuentan con una importante desventaja: su coste. Así, dichos análogos tienen un precio superior al de la insulina humana regular, a lo que debe añadirse que muchos pacientes pueden precisar un incremento de la dosis de insulina basal o en el

numero de inyecciones de insulina basal, con el consiguiente aumento del coste de la terapia insulínica intensiva<sup>2</sup>.

## ANÁLOGOS DE INSULINA DE ACCIÓN LENTA

### • INSULINA GLARGINA (Lantus®)

La insulina glargina es un análogo de insulina de acción larga que se produce al añadir a la insulina humana, por técnicas de recombinación genética, 2 argininas en la región C-terminal de la cadena B, y sustituir la asparagina por glicina en la posición A21 de la cadena A (10), (Figura 2). Estos cambios resultan en una insulina estable que es soluble en el pH 4 del vial, pero precipita en el pH neutro del lugar de la inyección. Cuando la insulina se administra en el tejido subcutáneo (pH 7,4), la solución ácida se neutraliza y precipita en microcristales; estos cristales se disuelven liberando la insulina a la sangre de forma lenta y sin picos. Además presenta menor variabilidad en su absorción desde el sitio de la inyección que las insulinas basales convencionales.

### *Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas*

Estudios utilizando la técnica de clamp euglicémico en voluntarios sanos y en pacientes con DM 1 y DM 2 han mostrado que tras su administración subcutánea (sc), su acción comienza aproximadamente a la hora, su actividad completa se alcanza en 4-5 horas y su efecto permanece constante sin picos durante 24 horas (11-13).

### *Eficacia clínica*

Una inyección diaria de insulina glargina produce, en algunos casos, el control de la glucemia durante aproximadamente 24 horas, aunque cuando se usa en dosis muy bajas, como puede ocurrir en los pacientes pediátricos, pueden ser necesarias dos inyecciones para cubrir las 24 horas.

Se han realizado varios ensayos clínicos para valorar la eficacia de la insulina glargina tanto en pacientes con DM 1 como en DM 2. En pacientes adultos con DM 1 se comparó una inyección al día de insulina glargina junto con insulina regular antes de las comidas, con insulina NPH más insulina regular. En los estudios de 28 semanas, las disminuciones de HbA<sub>1c</sub> obtenidas con la utilización de insulina glargina y NPH fueron similares (14,15). En la mayor parte de los estudios, el porcentaje de pacientes que presentaron al menos un episodio de hipoglucemia nocturna fue inferior en los grupos de insulina glargina que en los de insulina NPH (16). En niños, la insulina glargina disminuyó significativamente las cifras de glucemia en ayunas en comparación con la insulina NPH, sin observarse modifi-

caciones en la HbA<sub>1c</sub>. El número de pacientes que experimentaron, al menos, un episodio de hipoglucemia sintomática fue similar para la insulina glargina y la NPH. Sin embargo, los episodios nocturnos graves fueron menos numerosos en los pacientes tratados con insulina glargina que en aquellos tratados con insulina NPH (17).

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con DM-2 no se observó diferencia significativa en cuanto a los niveles de HbA<sub>1c</sub> en los tratados con insulina glargina en relación con los tratados con insulina NPH. Sin embargo, en la mayor parte de los estudios, los pacientes tratados con insulina glargina tuvieron una incidencia de hipoglucemias nocturnas significativamente menor en relación a los que recibieron insulina NPH (18).

### *Dosis y administración*

Tanto en Estados Unidos como en Europa, la utilización de insulina glargina está indicada en los pacientes con DM 1 y DM 2. Antes de prescribir glargina hay que tener en cuenta que en pacientes con NPH con o sin insulina regular consiguen un buen control metabólico con hipoglucemias mínimas o ausentes, no hay por qué cambiar a insulina glargina ya que su coste es mayor. Por otra parte, pacientes que tienen hipoglucemias con insulina NPH, mejoran su control y reducen las hipoglucemias especialmente las nocturnas tras cambiar a insulina glargina.

Se recomienda su administración de forma subcutánea una vez al día al irse a la cama; si no se consigue un buen control, puede administrarse dos veces al día. Puede utilizarse una jeringa o una pluma de inyección, siendo el lugar de la inyección el abdomen, deltoides o muslo (la velocidad de absorción es similar en las tres regiones). No se debe administrar por vía i.v. No hay suficientes estudios clínicos para su utilización durante el embarazo o la lactancia y se recomienda disminuir la dosis de insulina glargina en casos de insuficiencia renal o hepática.

La dosis se debe adaptar individualmente para cada paciente en función del tratamiento insulínico anterior y las cifras de glucemia. En pacientes con DM 2 que nunca han recibido insulina, la dosis inicial debería ser de 10 UI al día que se aumentará progresivamente en función de los controles glucémicos. En pacientes con una única dosis de insulina previa de NPH o ultralenta, la dosis de glargina será la misma. Para disminuir el riesgo de hipoglucemia el paso a glargina de los pacientes que previamente estaban con dos dosis de NPH, la dosis inicial de glargina, será el 20% de las unidades de NPH. Posteriormente la dosis se ajustará según las glucemias.

No diluir la glargina con otra insulina ya que su pH es ácido y por tanto no puede mezclarse con insulinas

con pH neutro. No son necesarias la inversión ni la agitación del vial antes de su administración.

### ***Inconvenientes y Efectos Adversos***

La insulina glargina puede tener algunos inconvenientes. Primero debido a su perfil farmacocinético, los pacientes pueden necesitar dosis mayores de insulinas de acción rápida antes de las comidas. Además no se puede mezclar en la misma jeringa con otras insulinas por lo que se necesitan dos inyecciones. En algunos estudios, es más frecuente el dolor en el sitio de la inyección tras la administración subcutánea de insulina glargina que tras la NPH.

En cuanto a los efectos adversos, son similares a los que se observan con la NPH. La hipoglucemia, las reacciones en el lugar de la inyección, la lipodistrofia, las reacciones alérgicas, el prurito y el rash son las más frecuentes. En cuanto al peso corporal, la insulina glargina produce un aumento semejante o inferior al de la insulina NPH.

La glargina puede tener "in vitro" mayor afinidad por el receptor IGF-1 con aumento de su potencial mitógeno en relación a la insulina regular. En estudios "in vivo" parece tener una actividad mitógena y de estimulación del crecimiento similar a la de la insulina humana regular y no se ha visto un mayor riesgo de desarrollo o progresión de retinopatía diabética con respecto a la insulina NPH (19).

Las modificaciones estructurales necesarias para formar la insulina glargina podrían producir un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos antiinsulina, sin embargo no se ha observado una mayor respuesta inmunogénica a la insulina glargina en comparación con la insulina NPH (20).

### **• INSULINA DETEMIR**

La insulina detemir es un análogo soluble de insulina retardada que se caracteriza por la unión de la insulina a un ácido graso, el ácido mirístico. El ácido mirístico unido a la insulina, se une a receptores de ácidos grasos presentes en la albúmina del paciente, tanto en el tejido celular subcutáneo como en el torrente circulatorio y en los líquidos intersticiales, separándose de esta proteína y siendo recaptada en todos estos lugares.

Como consecuencia de la unión reversible de la insulina a la albúmina sérica o del tejido subcutáneo se lentifica su absorción y se prolonga su duración de acción. La insulina detemir circulante está unida a la albúmina en más de un 98 % y sólo su fracción libre (no unida a la albúmina) puede unirse a los receptores de insulina de las células diana. Es soluble a pH neutro por lo que tras su inyección subcutánea permanece líquida, lo que probablemente produce menor variabilidad en su absorción. Tiene menor potencia hipoglucemiante que

la insulina NPH por lo que en humanos, la insulina detemir se debería administrar en una dosis mayor que la NPH para potencia hipoglucemiante equivalente (21). Es menos potente que la insulina humana en su unión al receptor IGF-I por lo que posee menor poder mitógeno.

### ***Farmacocinética***

La insulina detemir presenta una duración de acción de aproximadamente 20 horas, perfil más plano que la NPH, ninguna alteración de su espectro en personas con insuficiencia renal o hepática y menor variabilidad de absorción que la insulina NPH.

### ***Resultados clínicos: Eficacia y Seguridad***

La insulina detemir tiene mejores niveles y menor variabilidad de la glucemia en ayunas, menor riesgo de hipoglucemias totales y nocturnas y menor ganancia de peso que la insulina NPH.

## **NUEVAS RUTAS DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINA**

En la actualidad, algunos investigadores están intentado desarrollar insulinas que se administren por vías alternativas a la inyección subcutánea. La **insulina oral** está limitada por la acidez del estómago y las enzimas digestivas del intestino. La **insulina nasal** presenta varios problemas, su variable absorción e irritación de las mucosas ha limitado su utilidad.

La **insulina inhalada** es la más prometedora desde el punto de vista clínico. Se han realizado varios estudios tanto en sujetos sanos como en pacientes con DM 1 y DM 2 utilizando varios sistemas de liberación y dosis (22). Los sistemas de liberación en aerosol son similares a los inhaladores utilizados en el asma: la insulina está contenida en un pellet de 1 ó 3 mg (3 ó 9 unidades) de insulina que pueden combinarse para utilizar distintas dosis que siempre son múltiplos de 3. El polvo de insulina se vaporiza en un inhalador que permite tras una respiración profunda el paso de insulina a los pulmones y desde aquí a la sangre. Este polvo parece ser estable durante 6-24 meses a temperatura ambiente.

Estudios en sujetos normales, han demostrado que la insulina inhalada se absorbe antes (pico de acción a los 60 minutos) que la insulina administrada de forma subcutánea. Su farmacocinética es similar a la insulina aspart o la insulina lispro y generalmente se tolera bien.

También se han demostrado efectos farmacodinámicos reproducibles sobre la glucosa sanguínea similares a la insulina subcutánea. En estudios realizados en diabéticos tipo 1 y 2 no se han encontrado diferencias significativas en los valores de HbA<sub>1c</sub> obtenidas con el uso de insulina inhalada añadida a la dosis nocturna de

insulina ultralenta, frente a la adicción de insulina subcutánea a dicha insulina ultralenta (24-26). En otro estudio realizado en diabéticos tipo 2 con mal control glucémico con antidiabéticos orales, se demostró una importante mejoría de dicho control al añadir insulina inhalada al tratamiento oral, sin producirse episodios de hipoglucemia severa (24).

Se están realizando estudios en asmáticos, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fumadores ya que en ellos la insulina inhalada puede actuar de forma diferente.

Sus principales *ventajas* son:

- debido a su absorción más rápida y perfil de acción más corto, puede administrarse justo antes de las comidas, provoca menos hipoglucemias tardías y elimina la necesidad de inyecciones preprandiales.
- produce menor aumento de peso.

Sus principales *inconvenientes* son:

- se requieren dosis de insulina mayores debido a su penetración al alveólo limitada.
- permite calibración de la dosis menos precisa ya que se requieren incrementos mínimos de dosis de 3 unidades.
- es menos eficiente que la insulina subcutánea, pues parte se deposita en el dispositivo inhalador, en la boca o en la garganta.
- mayor coste.

### CONCLUSIONES

Los nuevos análogos de insulina representan una alternativa eficaz en el tratamiento de la diabetes mellitus. Sus ventajas e inconvenientes en comparación con

**TABLA II**  
**VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS ANÁLOGOS DE INSULINA**

ANÁLOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA (INSULINA LISPRO Y ASPART) → COMPARACIÓN CON INSULINA REGULAR HUMANA	
<p><b><i>Ventajas</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfil de acción más parecido al de la insulina endógena en relación con la ingesta</li> <li>• Mejor control glucémico postprandial.</li> <li>• Mayor disminución de la HbA<sub>1c</sub> en pacientes con DM 1.</li> <li>• Menor número de hipoglucemias nocturnas.</li> <li>• Mejora de la calidad de vida al administrarse más próxima a la comida.</li> </ul>	<p><b><i>Inconvenientes</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor coste.</li> <li>• Puede requerir incremento de dosis o del número de inyecciones de insulina basal.</li> <li>• No existen suficientes datos acerca de su efecto en niños menores de 6 años, ancianos, embarazadas y en la lactancia.</li> <li>• Seguridad y beneficio a largo plazo sin establecer.</li> </ul>
ANÁLOGOS DE ACCIÓN LENTA → COMPARACIÓN CON INSULINA NPH	
<p>• <b>INSULINA GLARGINA</b></p>	
<p><b><i>Ventajas</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administración una vez al día.</li> <li>• Perfil farmacocinético más estable.</li> <li>• Menor número de hipoglucemias nocturnas.</li> </ul>	<p><b><i>Inconvenientes</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede precisar aumento de la dosis de insulina de acción rápida preprandial.</li> <li>• No se puede mezclar en la misma jeringa con otras insulinas, por lo que se necesitan 2 inyecciones.</li> <li>• Puede producir más dolor en el lugar de inyección.</li> <li>• No existen suficientes datos acerca de su efecto en niños menores de 6 años, embarazadas y en la lactancia.</li> <li>• Seguridad y beneficio a largo plazo sin establecer.</li> </ul>
<p>• <b>INSULINA DETERMIR</b></p>	
<p><b><i>Ventajas</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efecto más constante por su perfil farmacocinético más estable.</li> <li>• Menor acción mitógena por la menor afinidad por el receptor de IGF-1.</li> <li>• Menor riesgo de hipoglucemias totales y nocturnas.</li> <li>• Menor ganancia de peso.</li> </ul>	<p><b><i>Inconvenientes</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor potencia hipoglucemiante por lo que es necesario mayor dosis.</li> <li>• No existen suficientes datos acerca de su efecto en niños menores de 6 años, embarazadas y en la lactancia.</li> <li>• Seguridad y beneficio a largo plazo sin establecer.</li> </ul>

la insulina regular y la insulina NPH se resumen en la Tabla II. Los análogos de acción rápida mejoran el control postprandial y reducen el riesgo de hipoglucemia. La reducción de insulina HbA<sub>1c</sub> en relación a la insulina humana regular es, sin embargo, discreta. Los análogos de acción lenta parecen mejorar la glucemia plasmática basal y reducir las hipoglucemias nocturnas. Por otra parte, todos los análogos de insulina tienen mayor coste y su seguridad y beneficio a largo plazo están sin establecer.

La administración de insulina por vías alternativas a

la inyección subcutánea, especialmente la insulina inhalada actualmente en desarrollo, será más aceptada por los pacientes y mejorará su calidad de vida.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gammeltoft S, Hansen BF, Dideriksen L, et al. Insulin aspart: A novel rapid-acting human insulin analogue. *Exp Opin Invest Drugs* 1999; 8:1431-1441.
2. Chapman TM, Noble S, Goa KL. Insulin Aspart: a review

**TABLA III**  
**MARCAS COMERCIALES DE LAS INSULINAS (actualmente en el mercado)**

PERFIL DE ACCION	VIAL	PLUMA DESECHABLE
INSULINA HUMANA REGULAR	Humulina regular Actrapid	HumaPlus Regular Actrapid Novolet* Actrapid Innolet
INSULINA LISPRO	Humalog	Humalog Pen Humalog Humaject
INSULINA ASPART	—	NovoRapid FlexPen
INTERMEDIA	Humulina NPH Insulatard NPH	HumaPlus NPH Humulina NPH Pen Humalog NPL Pen** Insulatard NPH Novolet*** Insulatard NPH Innolet Insulatard NPH FlexPen
RÁPIDA + INTERMEDIA	Humulina • 20:80 • 30:70 • 50:50  Mixtard 30:70	HumaPlus • 20:80** • 30:70 Humulina • 20:80** • 30:70 Mixtard 10, 20, 30, 40, 50 Novolet*** Mixtard 30 Innolet
ANÁLOGOS + INTERMEDIA	—	Humalog Mix 25 Pen Humalog Mix 50 Pen NovoMix 30 FlexPen
INSULINA GLARGINA	Lantus	Lantus Optiset****
LENTA	Humulina • Lenta** • Ultralenta** Monotard Ultratard	

\* Se retira en Julio 2004.

\*\* Se retira en Junio 2004.

\*\*\* Resto sistema Novolet: prevista la retirada en el año 2006.

\*\*\*\* Prevista disponibilidad a lo largo de 2004.



- of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62: 1945-1981.
3. Kurtzhals P, Schäffer L, Sorensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49: 999-1005.
  4. Amiel S, Home PD, Jacobsen JL, et al. Insulin aspart safe for long-term treatment. *Diabetologia* 2001; 44 (Supl 1): A209.
  5. Tsalikian E. Insulin aspart in pediatric and adolescent patients with type 1 diabetes (abstract no. 767). *Diabetologia* 2000; 43 (Supl 1): 200.
  6. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, et al. 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; 23:583-588.
  7. Vajo Z, Duckworth WC. Genetically engineered insulin analogs: Diabetes in the new millenium. *Pharmacological reviews* 2000; 52: 1-10.
  8. Ristic S, Bates PC. Effects of rapid-acting insulin analogs on overall glycemic control in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 57-66.
  9. Lindhom A. New insulins in the treatment of diabetes mellitus. Best Practice & Research. *Clin Gastroenterol* 2002; 16: 475-492.
  10. Fineberg SE, Huang J, Brunelle R, Gulliya KS, Anderson JH. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 89-96.
  11. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, et al. Insulin analogs and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 1151-1167.
  12. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; 2142-2148.
  13. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, et al. Pharmacokinetics of 125 I-labeled insulin glargine (HOE 901 ) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care* 2000; 23: 813-819.
  14. Heinemann L, Likeschova R, Rave K et al. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE ) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000; 23: 644-649.
  15. Pieber TR, Eugène-Jolchine I, Derobert E, et al. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 157-162.
  16. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J, et al. Basal insulin glargine in patients with type I diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care* 2000; 23: 1137-1142.
  17. Ratner RE, Hirsh IB, Neifing JL, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes care* 2000; 23: 639-643.
  18. Schoenle E. Insulin glargine ( HOE 9 ) lowers fasting blood glucose in children with type I diabetes mellitus without increasing the risk of hypoglycaemia ( abstract no.883 ). *Diabetologia* 1999; 42: ( supl 1 ) :A235.
  19. Rosenstock J, Schwarty SL, Clark C, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine ( HOE 9 ) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001; 24: 631-636.
  20. Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet* 2000; 356: 443-445.
  21. Yki, Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M, et al. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1130-1136.
  22. Brunner GA, Sendhofer G, Wutte A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of long acting insulin analogue NN304 in comparison to NPH insulin in humans. *Experimental Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 100-105.
  23. Gerich JE. Novel insulins: expanding options in diabetes management. *Am J Med* 2002; 113: 308-316.
  24. Patton JS, Bukar J, Nagarajan S. Inhaled insulin. *Adv Drug Deliv Rev* 1999; 35: 235-247.
  25. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 2001; 357: 331-335.
  26. Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA, et al. Inhaled insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001; 134: 203-207.