



bg

Análogos de la insulina

La diabetes *mellitus* es una de las primeras causas de ceguera y de nefropatía y uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. En la diabetes de tipo 1 y de tipo 2 una regulación estricta de la glucemia reduce las complicaciones microvasculares y macrovasculares.¹⁻³ En la diabetes de tipo 1 es necesario tratamiento intensivo con insulina. En la diabetes de tipo 2 la insulinoterapia está indicada cuando la respuesta a la dieta y a los hipoglucemiantes orales es insuficiente y, de manera transitoria, durante la gestación y la lactancia, así como en situaciones de estrés o de enfermedad intercurrente.

Desde la introducción de la insulina hace más de 80 años se han desarrollado numerosos tipos de insulinas, de diferente duración de acción. Inicialmente las insulinas eran obtenidas de ganado bovino o porcino. A partir de los años ochenta se comercializaron las primeras insulinas con estructura exactamente igual que la humana (insulinas "humanas"), que son obtenidas de cultivos de bacterias por procesos biotecnológicos. Con esta tecnología, en los últimos 10 años se han desarrollado los denominados análogos de la insulina (humana), que tienen perfil farmacocinético

adaptado a diferentes necesidades (véase la figura 1).⁴ Este amplio abanico de insulinas, no obstante, junto con la retirada del mercado de diferentes presentaciones,⁵ ha añadido complejidad al tratamiento de la diabetes y puede generar confusiones por intercambio entre los diferentes tipos de insulinas. Pueden encontrar una lista de insulinas retiradas en http://www.icf.uab.es/bg_annexes

Análogos de la insulina rápida

La insulinoterapia intensiva se basa en la administración de insulina de duración intermedia o lenta más insulina rápida antes de las comidas principales, con el fin de producir niveles similares a los producidos por la secreción fisiológica de insulina en individuos no diabéticos. Sin embargo, la insulina rápida humana por vía subcutánea tiene un inicio de acción lento y la concentración máxima se produce 2 h después de su administración; esto obliga a administrarla 30-45 min antes de las comidas, con el fin de que su nivel máximo coincida con el pico de glucemia postprandial. Además, se ha sugerido que su semivida de eliminación es demasiado larga (6-8 h) y por este motivo aumenta el riesgo de hipoglucemia postprandial.

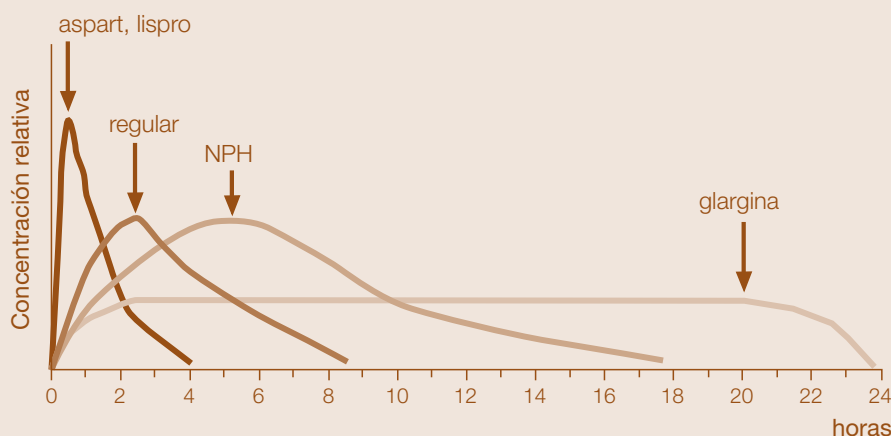


Figura 1. Perfiles aproximados de concentraciones plasmáticas de la insulina y sus análogos. Adaptado de Hirsch IB.⁴

Tabla 1. Farmacocinética de la insulina y sus análogos.

Tipo de insulina	Nombre comercial (presentación)	Inicio de acción	Acción máxima	Duración del efecto
Rápidas				
regular	Actrapid® (vial, plumas) Humulina regular®(vial)	30-60 min	2-3 h	6-8 h
lispro	Humalog® (vial, plumas)	5-15 min	30-90 min	4-6 h
aspart	Novorapid® (plumas)	5-15 min	30-90 min	4-6 h
Lentas				
NPH (isofánica)	Humulina NPH® (vial, plumas) Insulatard® (vial, plumas)	2-4 h	4-10 h	12-18 h
glargina	Lantus® (vial, cartuchos, plumas)	1-2 h	4-5 h	20-24 h
detemir	Levemir® (plumas)	1-2 h	6-8 h	12-20 h
Bifásicas^a				
lispro 25% + NPL 75%	Humalog Mix25® (plumas)			
lispro 50% + NPL 50%	Humalog Mix50® (plumas)			
aspart 30% + aspart protamina 70%	NovoMix 30® (plumas)			
^a Contienen un análogo de la insulina rápida y una insulina de acción más lenta.				

La insulina **lispro** (Humalog®), la insulina **aspart** (Novorapid®) y la insulina **glulisina** son insulinas de acción corta análogas de la insulina rápida humana, de la que se diferencian por modificaciones en la secuencia de aminoácidos que determinan que su absorción sea más rápida. Los análogos de acción corta tienen un inicio de acción más rápido, un pico de concentraciones plasmáticas más alto y precoz, y una duración de acción más breve que la insulina rápida humana (véase la tabla 1). Estas características permiten administrarlas justo antes de las comidas, a diferencia de la insulina rápida. Es preciso asegurarse que el paciente entiende que las nuevas insulinas se administran justo antes de las comidas, y no media hora antes.⁶

En los ensayos clínicos comparativos entre la insulina **lispro** y la insulina rápida humana, en un total de 4.000 pacientes con diabetes de tipo 1 y de tipo 2, los picos de glucemia postprandial fueron inferiores en los pacientes tratados con insulina lispro, pero no se observaron diferencias significativas en el valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c).⁷

La frecuencia de episodios de hipoglucemia ha sido ligeramente inferior con la insulina lispro que con la insulina rápida. En un ensayo clínico cruzado en 1.008 pacientes con diabetes de tipo 1, se observó una reducción de un 12% de los episodios de hipoglucemia con insulina lispro (de 7,2 a 6,4 episodios a los 30 días). En otro ensayo en pacientes con diabetes de tipo 1 bien compensados, el número de episodios de hipoglucemia grave fue inferior con la insulina lispro, aunque la frecuencia global fue similar en ambos grupos. En un metaanálisis de ocho ensayos clínicos en un total de 2.576 pacientes con diabetes de tipo 1, la

frecuencia de episodios de hipoglucemia grave fue de un 3,1% en los pacientes tratados con insulina lispro en comparación con un 4,4% con insulina rápida.⁸ No se observaron diferencias en los episodios de hipoglucemia en los pacientes con diabetes de tipo 2, ni tampoco en otros efectos adversos.

La insulina **aspart** tiene características farmacocinéticas similares a las de la insulina lispro. En la diabetes de tipo 1, en dos ensayos clínicos abiertos de seis meses de duración en un total de 1.952 pacientes, la insulina aspart justo antes de las comidas se asoció a valores medios de glucemia postprandial ligeramente inferiores a los obtenidos con insulina rápida humana 30 min antes de las comidas.^{9,10} La concentración de HbA1c también fue ligeramente inferior en los tratados con insulina aspart. En la diabetes de tipo 2, en dos ensayos en 231 y 182 pacientes no se observaron diferencias entre los dos tipos de insulinas.¹¹ En un pequeño ensayo comparativo no ciego entre insulina aspart e insulina lispro en 146 pacientes diabéticos de tipo 1 no se observaron diferencias en las glucemias postprandiales ni en las concentraciones de HbA1c.¹²

En cuanto a los efectos adversos, en uno de los ensayos en diabetes de tipo 1 la frecuencia de hipoglucemia nocturna grave fue inferior con insulina aspart (1,3%) que con la rápida (3,4%) y también la frecuencia de episodios postprandiales tardíos (1,8% y 5%). No se observaron diferencias en otros efectos adversos (reacciones alérgicas o inmunitarias).

Los resultados de una revisión sistemática reciente de 42 ensayos clínicos comparativos entre los

análogos de acción corta de la insulina y la insulina regular, en un total de 7.933 pacientes diabéticos, confirmaron que los análogos sólo aportan una mejoría discreta en la regulación de la glucemia en los pacientes adultos con diabetes de tipo 1 (una diferencia en la HbA1c de -0,12%), pero no son mejores en los de tipo 2. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia global de hipoglucemia.¹³

La insulina **glulisina** tiene características farmacocinéticas similares a las de la insulina lispro. En un ensayo clínico abierto en 672 adultos con diabetes de tipo 1 tratados con una dosis diaria de insulina glargina, la adición de insulina glulisina tuvo un efecto similar al de la insulina lispro en la regulación de la glucemia según la HbA1c.¹⁴ Tres estudios en pacientes diabéticos de tipo 1 o 2 han mostrado que la insulina glulisina tiene un efecto sobre las cifras de HbA1c similar a la insulina humana regular. Su perfil de efectos adversos también es similar al de la lispro, aunque con menor experiencia de uso. En el conjunto de los ensayos, que duraron de tres meses a un año, no se hallaron diferencias significativas en la proporción de pacientes que presentaron hipoglucemia grave entre los grupos tratados con insulina glulisina o con otro análogo de acción rápida, o bien con insulina regular (aproximadamente un 10,6% en la de tipo 1 y un 3,1% en la de tipo 2).

Análogos de acción prolongada

La insulina **glargina** (Lantus®) y la insulina **detemir** (Levemir®) son dos análogos de la insulina humana de larga duración (véase la tabla 1). Las modificaciones en la secuencia de aminoácidos dan lugar a una duración de acción más prolongada y un efecto hipoglucemiante más constante que el de la insulina NPH. La glargina tiene una duración de acción de 20-24 h y se puede administrar en dosis única diaria en vez de las dos que se necesitan con la NPH. La menor duración de la detemir (12-20 h) hace que se puedan ser necesarias dos inyecciones al día.

En los ensayos clínicos en pacientes con diabetes de **tipo 1** (en unos 1.800 adultos y 349 niños) no se han observado diferencias significativas en la

concentración de HbA1c entre los pacientes tratados con insulina **glargina** (una vez al día) y los tratados con insulina NPH (una o dos veces al día).¹⁵ Sin embargo, los tratados con insulina glargina presentaron una menor glucemia en ayunas y una menor incidencia de episodios de hipoglucemia nocturna y de hipoglucemia grave, aunque sin significación estadística. En los ensayos clínicos en más de 3.000 pacientes con diabetes de **tipo 2**, la mayoría tratados también con un antidiabético oral, la HbA1c media tampoco fue diferente entre los tratados con insulina glargina y los tratados con insulina NPH. No obstante, en la mayoría de los estudios los episodios de hipoglucemia sintomática fueron significativamente menos frecuentes con insulina glargina. La insulina glargina se puede administrar por la mañana o por la noche.

El perfil de efectos adversos a corto plazo de la insulina glargina es similar al de la NPH, pero el dolor en el punto de inyección es más frecuente. No se conoce su seguridad a largo plazo.¹⁶ Por otra parte, a diferencia de las demás insulinas de acción prolongada, la solución de insulina glargina es transparente como la de insulina regular y las de los análogos de acción rápida, y hay que advertir al paciente con el fin de evitar la posible confusión entre ellas. Además, contrariamente a las demás insulinas de acción prolongada, que pueden ser mezcladas en la misma jeringa con una insulina rápida o un análogo de acción rápida, la insulina glargina no se puede mezclar porque podría precipitar y se modificaría su cinética.

La insulina **detemir** es otro análogo de la insulina humana de acción prolongada. En comparación con la insulina glargina, tiene una menor duración de acción. En pacientes con diabetes de tipo 1 son necesarias dos inyecciones diarias. En ensayos clínicos en más de 3.000 pacientes con diabetes de tipo 1 y de tipo 2, la insulina detemir ha mostrado un efecto sobre la HbA1c similar al de la insulina NPH o la glargina.¹⁷ En algunos estudios los episodios de hipoglucemia nocturna han sido menos frecuentes con insulina detemir que con insulina NPH. No obstante, la incidencia de episodios de hipoglucemia grave fue similar.¹⁸

Los análogos se designan por las modificaciones en la secuencia de aminoácidos en la molécula de insulina.

- En la insulina **lispro** se ha modificado el orden de los aminoácidos prolina-lisina en las posiciones 28 y 29 de la cadena B (lys-pro).
- En la **aspart** se ha sustituido la prolina por ácido aspártico en la posición 28 de la cadena B.
- En la **glulisina** se ha sustituido la asparagina por lisina en la posición 3 de la cadena B, y la lisina por glutamato en la posición 29.
- En la **glargina** se ha sustituido la asparagina por glicina en la posición 21 de la cadena A de la insulina, y se han añadido dos moléculas de arginina en la posición 30 de la cadena B.
- En la **detemir** se ha eliminado el aminoácido terminal de la posición 30 de la cadena B y se ha añadido un ácido graso en la posición 29.

El perfil de efectos adversos a corto plazo de la insulina detemir es similar al de la NPH, excepto que la detemir produciría menos aumento de peso. En cambio, las reacciones en el punto de la inyección han sido más frecuentes con detemir. No se conocen sus efectos adversos a largo plazo. Al igual que con la insulina glargina, el aspecto claro de la solución de insulina detemir puede facilitar que se la confunda con las insulinas de acción rápida (insulina humana regular o un análogo de acción rápida).

Conclusiones

En los últimos años se han comercializado diferentes análogos de la insulina, a la vez que se iban retirando las insulinas bovinas, porcinas y humanas. Esta situación puede ser motivo de confusión, es un problema para los pacientes que estaban bien estabilizados con las antiguas insulinas, puede causar efectos indeseados y encarece el tratamiento.

Los análogos de acción **rápida** tienen ventajas discretas en la mayoría de los pacientes diabéticos. La insulina **lispro** y la **aspart** han mostrado una eficacia similar a la insulina rápida humana y se pueden administrar justo antes de las comidas. Se asocian a una menor incidencia de hipoglucemia grave. Su coste es superior. Pueden ser útiles en los pacientes con diabetes de tipo 1 con hipoglucemias frecuentes, o bien cuando se considera importante flexibilizar su administración en relación con las comidas.

Los análogos de acción **prolongada**, insulina glargina y detemir, tienen una eficacia similar a la insulina NPH pero, a diferencia de la insulina NPH, se pueden administrar en una dosis única, sobre todo la insulina glargina. Se asocian a una menor incidencia de hipoglucemia nocturna. No obstante, son dos a tres veces más caros. Se pueden considerar alternativas a la NPH en los pacientes con diabetes de tipo 1 o 2 que presenten episodios frecuentes de hipoglucemia.

Bibliografía

- 1 Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- 2 The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. N Engl J Med 2005;353:2.643-53. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/Shortcut.asp?refid=75732>
- 3 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-53.
- 4 Hirsch IB. N Engl J Med 2005;352:174-83. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/Shortcut.asp?refid=58346>
- 5 Anónimo. Butll Inf Farmacoter Gir 2004;43:1-8. <http://www10.gencat.net/catsalut/archivos/girona/43bifrgir.pdf>
- 6 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ref: 2005/03. 3 de febrero de 2005. <http://www.aged.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI1005-03.pdf>
- 7 Holleman F, Hoekstra J. N Engl J Med 1997;337:176-83. <http://content.nejm.org/cgi/context/extract/337/3/176>
- 8 Brunelle RL, Llewelyn J, Anderson JH, Gale E, Koivisto V. Diabetes Care 1998;21:1.726-31.
- 9 Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Diabetes Care 2000;23:583-88. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/23/5/583.pdf>
- 10 Home PD, Lindholm A, Riis A, European insulin Aspart Study Group. Diabet Med 2000;17:762-70.
- 11 The European Agency for Evaluation of Medicinal Products. Insulin aspart, Novorapid. CPMP/2727/99. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/novorapid/novorapid.htm>
- 12 Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P, et al. Diabetes Care 2002;25:439-44. <http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/25/3/439.pdf>
- 13 Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, et al. Arch Intern Med 2005;165:1.337-44.
- 14 European Medicines Agency. CHMP. European Public Assessment Report (EPAR). Scientific discussion. Apidra. 23 de junio de 2005. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/apidra/apidra.htm>
- 15 Anónimo. Rev Prescrire 2005;25:325-32.
- 16 Bolli GB, Owens DR. Lancet 2000;356:443-45.
- 17 Anónimo. Drug Ther Bull 2004;42:77-80.
- 18 Anónimo. Rev Precrre 2006;26:245-50.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité editorial JM Arnau, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, C Pedrós, D Rodríguez, A Vallano, X Vidal.

Colaborador especialista Jordi Mesa.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 17,50; extranjero 18,75. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).

El Butlletí Groc es miembro de:



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.

