

Actualización en insulinoterapia

Francisco Javier García Soidán

Médico de familia. Centro de Salud de Porriño (Pontevedra)

Entre los días 8 y 12 de junio de 2012 tuvo lugar la 72.^a edición del Congreso de la American Diabetes Association celebrado en la ciudad norteamericana de Filadelfia. El domingo 10 de junio, entre las 8 y la 10 horas, transcurrió el simposio titulado «An update on insulin therapies» («Actualización en insulinoterapia»), cuyo moderador fue Matthew Riddle y que contó con tres ponencias: en primer lugar, Geremia Bolli se encargó de la actualización de las insulinas basales; a continuación, Luigi Meneghini lo hizo de las insulinas prandiales; y, por último, Julio Rosenstock hizo lo propio con las insulinas premezcladas. A continuación intentaré resumir lo más relevante de cada una de las tres ponencias.

ACTUALIZACIÓN DE INSULINAS BASALES (G. BOLLI)

La misión de la insulina basal es mantener un buen control de la glucemia entre las comidas y durante la noche. Con el fin de evitar la aparición de hipoglucemias, es conveniente que las nuevas insulinas basales tengan un perfil de acción lo más plano posible, lo cual no ocurre con la insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn), puesto que presenta un pico de acción entre las cinco y las siete horas.

La insulina glargina tiene un efecto que dura 24 horas en la mayor parte de las personas y posee un perfil de acción casi plano. Como único problema se ha de decir que presenta cierta variabilidad interindividual.

La insulina detemir también tiene un perfil de acción casi plano, pero en muchas personas su efecto no alcanza las 24 horas, por lo que a menudo hay que administrarla en dos dosis diarias. Por razones todavía desconocidas, sabemos que produce menor ganancia de peso y tiene una muy baja variación interindividual.

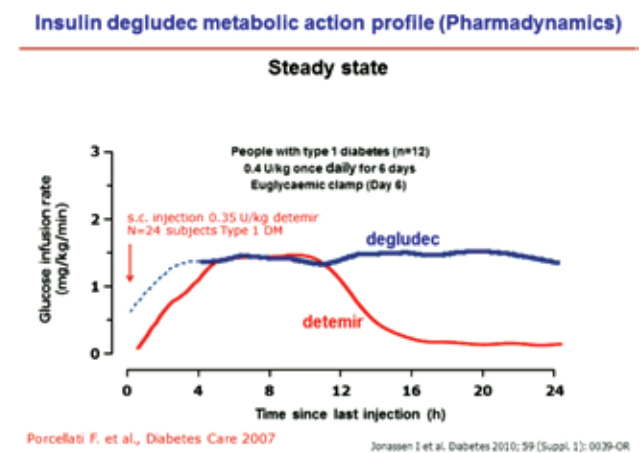
Por lo tanto, nos gustaría disponer de una insulina basal con un perfil de acción totalmente plano, una duración de

acción un poco mayor y con muy baja variabilidad. En este sentido se están desarrollando nuevas insulinas de las que hablaremos a continuación.

La **insulina degludec** es una insulina que se inyecta en forma de hexámeros, pero de una manera casi inmediata se transforma en multihexámeros al contacto con el tejido subcutáneo, de modo que se libera lentamente, por lo que tiene una vida media de 25 horas, un perfil de acción prácticamente plano (figura 1), muy poca variabilidad interindividual y un riesgo muy bajo de producir hipoglucemias. Tiene una eficacia en cuanto a la reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) similar a la de la insulina glargina y ambas son equipotentes, por lo que la dosis que se ha de utilizar es similar¹.

Otra novedad que viene en camino es la **insulina LY2605541**, que no es más que la insulina lispro unida a cadenas de polietilén-glicol (figura 2), lo cual retrasa de una manera muy marcada su absorción en el tejido subcutáneo. Tiene una potencia alrededor de un 23 % superior a la del resto de insulinas, por lo que es preciso utilizar dosis más

Figura 1. Diferente perfil farmacocinético entre insulina detemir y degludec



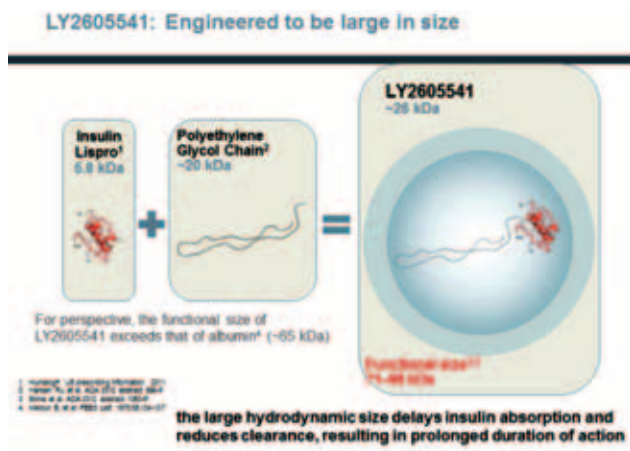
bajas, y posee un perfil de acción plano con una duración de 24 horas. En cuanto a su eficacia clínica, tiene estudios de no inferioridad con respecto a insulina glargina².

ACTUALIZACIÓN DE INSULINAS PRANDIALES (L. MENEGHINI)

La ya clásica insulina regular es una insulina rápida pero con un inicio de acción en torno a los 30 a 45 minutos y que además presenta una gran variabilidad estimada en torno al 15-25 %. Estos problemas se han resuelto parcialmente con el desarrollo de los análogos de acción rápida, que no son más que la molécula de insulina con ligeras variaciones en la secuencia de aminoácidos de su estructura, lo cual les confiere cambios en su farmacodinamia. Las tres comercializadas, lispro, aspart y glulisina, son muy similares y presentan un comienzo de acción muy rápido y menor duración de acción. Su introducción supuso una mayor reducción de la HbA_{1c} en los pacientes, con una menor incidencia de hipoglucemias. Sin embargo, para que el efecto de estas insulinas sea lo más similar posible a la secreción pancreática de insulina, deberían administrarse alrededor de 20 minutos antes del comienzo de la ingesta. Por ello, se está trabajando en el desarrollo de insulinas con un inicio de acción todavía más rápido.

En este sentido existen varias novedades, entre las que cabe destacar la administración conjunta de análogos rápidos de insulina con **hialuronidasa**, que es una enzima que rompe los polímeros de hialurón (polímeros glucídicos del tejido subcutáneo) que forman una barrera natural que dificulta el flujo de líquidos dentro del tejido intersticial, de tal manera que al ser destruido se produce una absorción mucho más rápida de la insulina en la primera hora tras su administración. Por lo tanto, mediante la coadministración

Figura 2. Estructura de la insulina lispro unida a polietilén-glicol (LY2605541)



de hialuronidasa con un análogo de insulina rápida se consigue un aumento de su efecto de alrededor del 91 al 240 % durante la primera hora, y además se acorta su duración de acción en torno a un 43-56 % (figura 3)³.

También se está trabajando en el desarrollo de nuevas **insulinas inhaladas**, como es el caso de **Technosphere[®]**, actualmente en fase III de desarrollo clínico. En los estudios realizados se demuestra una reducción de la HbA_{1c} similar a la de las insulinas subcutáneas (figura 4), con un descenso más rápido de la glucemia posprandial, pero sin diferencias en cuanto a ganancia de peso y desarrollo de hipoglucemias⁴. Los pacientes mostraron una satisfacción con el tratamiento con insulina inhalada significativamente superior

Figura 3. Cambio en el perfil farmacocinético de glulisina, lispro y aspart al combinarse con hialuronidasa (rHuPH20)

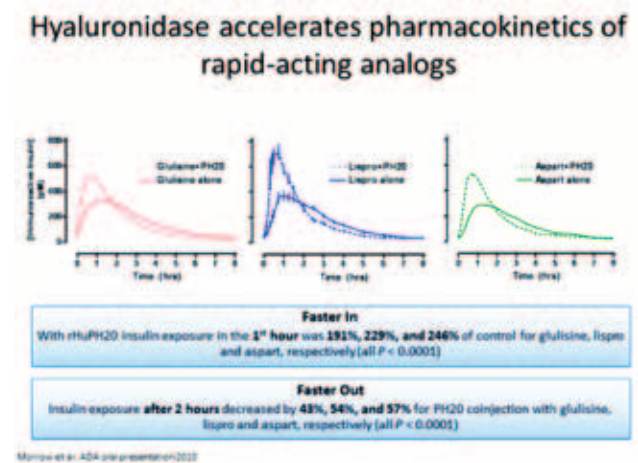
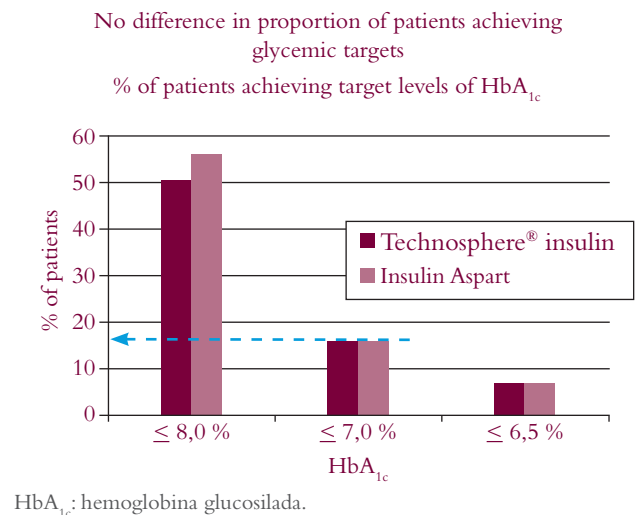


Figura 4. Porcentaje de pacientes controlados con insulina inhalada Technosphere[®] frente a insulina aspart



a la de las insulinas inyectables, a pesar de un aumento en la aparición de tos no productiva, que fue un 17 % mayor.

ACTUALIZACIÓN DE INSULINAS PREMEZCLADAS (J. ROSENSTOCK)

Las insulinas premezcladas hasta la fecha han sido siempre una mezcla de una insulina prandial con una basal. En primer lugar aparecieron las mezclas de insulina NPH e insulina regular con distintos porcentajes de ambas, y posteriormente se desarrollaron mezclas que incorporaron análogos de insulina rápida. Este tipo de insulinas permiten poca flexibilidad de uso y obligan a los pacientes a tener que comer cantidades similares de hidratos de carbono todos los días y a la misma hora.

Una novedad que aparecerá en breve es la combinación de **insulina degludec** con **insulina aspart**, la cual se administrará una sola vez al día, antes de la comida más copiosa del día, que se podrá complementar con la administración de dosis de insulina rápida en el resto de las comidas si fuese preciso, pero de cualquier modo se conseguirá reducir una inyección diaria de insulina.

Otra novedad que aparecerá en un plazo breve será la combinación de un **análogo** de **insulina rápida** con

pramlintida, la cual produce una menor elevación de la glucemia posprandial y además podría ser de utilidad en pacientes en tratamiento con bombas de insulina.

Por último, también mencionó el lanzamiento en los próximos años de combinaciones de una **insulina basal** (glargina o degludec) conjuntamente con un **análogo del péptido similar al glucagón 1** (GLP-1) (exenatida, liraglutida o lixisenatida), lo cual permitirá reducir el número de inyecciones, utilizar dosis más bajas de insulina, con una menor ganancia ponderal, y mejorar la adherencia y el control del paciente.

PUNTOS CLAVE

- Se está trabajando en el desarrollo de análogos de insulina basal con una mayor duración de acción y una menor variabilidad en su respuesta.
- Las nuevas insulinas inhaladas y la combinación de análogos de insulina rápida con hialuronidasa son dos opciones con futuro para mejorar el control de las excursiones glucémicas posprandiales.
- Dentro de pocos años dispondremos de combinaciones de insulina prolongada con un análogo rápido o con un análogo del GLP-1, lo cual podrá facilitar el cumplimiento del tratamiento por los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zinman B, Fulcher G, Rao PV, Thomas N, Endahl LA, Johansen T, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2011;377:924-31.
2. Bergenstal RM, Rosenstock J, Arakaki RF, Prince MJ, Qu Y, Sinha VP, et al. A randomized, controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2140-7.
3. Morrow L, Muchmore DB, Hompesch M, Ludington EA, Vaughn DE. Comparative pharmacokinetics and insulin action for three rapid-acting insulin analogs injected subcutaneously with and without hyaluronidase. *Diabetes Care* 2012 Oct 5. [Epub ahead of print]
4. Rosenstock J, Lorber DL, Gnudi L, Howard CP, Bilheimer DW, Chang PC, et al. Prandial inhaled insulin plus basal insulin glargine versus twice daily bipart insulin for type 2 diabetes: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;375:2244-53.