

Análogos de insulina: ¿qué son, por qué, y cómo usarlos en la práctica médica?

Dra. María del Pilar Serra Sansone*

Resumen

En 1922 se inyectó por primera vez insulina a un paciente con diabetes. Desde entonces hasta el momento actual la industria farmacéutica desarrolló insulinas iguales a la humana y con perfiles de acción y metabolización que intentan reproducir la forma en que el páncreas segrega insulina al torrente circulatorio en respuesta a las comidas y al ayuno, o sea intentando reproducir la secreción fisiológica de insulina. Mediante técnicas de bioingeniería, la molécula de insulina ha sido alterada, cambiando la secuencia de algunos aminoácidos de sus cadenas (análogos) con lo que se han obtenido algunas fórmulas que brindan un perfil de acción muy rápido –útiles para imitar las excursiones posprandiales– y otras de acción prolongada con las que se puede imitar la secreción basal de insulina. El propósito de este trabajo fue realizar una revisión de la secreción fisiológica de insulina; los fundamentos para la creación de los análogos de insulina y su farmacocinética; las dificultades en el uso de las insulinas convencionales; las evidencias existentes de los beneficios del uso de análogos y la forma de usarlos.

Palabras clave: *DIABETES MELLITUS.
INSULINA - análogos & derivados.
INSULINA - farmacología.*

Introducción: un poco de historia

En la era preinsulínica la única forma de controlar la diabetes fue con dietas bajas en carbohidratos y alta en grasas y proteínas^(1,2). Esto permitía que los pacientes, en vez de fallecer al poco tiempo del diagnóstico, vivieran meses y excepcionalmente más de un año. En 1921, un grupo canadiense de investigadores (F. Banting; Ch. Best; JJR Macleod), purificaron la insulina y probaron que la diabetes es una enfermedad por deficiencia de insulina. Un año después, el joven L. Thompson fue el primer paciente en recibir insulina en un hospital de Toronto, mejorando drás-

ticamente de su enfermedad. En 1923, las compañías farmacéuticas obtuvieron la licencia para producir insulina sin pagar derechos de autor, haciéndose accesible en el mundo varios años después. A partir de ese momento la insulina se ha transformado en una de las moléculas más estudiadas en la historia científica. La insulina fue la primera proteína de la que se conoció su secuencia completa de aminoácidos en 1955. Está formada por dos cadenas: la cadena A y B, de 21 y 30 aminoácidos cada una. Ambas cadenas están unidas por puentes bisulfuros. La cadena A posee un tercer puente bisulfuro interno.

Desde su descubrimiento la insulina se extrajo de páncreas de cerdo o vaca. La insulina de estos animales es prácticamente igual a la humana, pero difieren en la composición de uno y tres aminoácidos, respectivamente. Los extractos de páncreas extraídos poseían moléculas de pro insulina, proteínas de páncreas y dímeros de la insulina. Tenían el inconveniente de reacciones cutáneas inmunológicas adversas, además de una variación en potencia de hasta 25% según las partidas. Por esta razón se

*Profesora Agregada de la Cátedra de Endocrinología y Metabolismo. Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Correspondencia: Dra. María del Pilar Serra Sansone
Tuyutí 2787. Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: mserra@mednet.org.uy

Recibido: 23/5/06.

Aceptado: 28/8/06.

ideó un proceso de purificación por métodos bioquímicos, obteniéndose lo que se llamó insulinas monopico (de acuerdo con lo que se observaba en la corrida de electroforesis) o purificadas y, posteriormente, las monocompone o altamente purificadas, con mínima contaminación de moléculas diferentes de insulina⁽³⁾. Un paso siguiente fue transformar a la insulina de cerdo en una molécula igual a la humana, cambiando el aminoácido diferente mediante conversión enzimática, llamada insulina humana semisintética.

A partir de finales de la década de 1970 la insulina se tornó en la primera proteína manufacturada por biotecnología, lográndose su síntesis en grandes cantidades e igual a la insulina humana a través de la recombinación del DNA con el uso de bacilos *E. coli* o por introducción del código genético de la pro insulina a este germen. La así llamada insulina recombinante humana o biosintética se usa ampliamente en el mundo entero desde la década de 1980.

Fundamentos para el desarrollo de análogos de insulina

Desde que apareciera la insulina como arma terapéutica hasta nuestros días, los objetivos del tratamiento del paciente diabético han ido cambiando. El objetivo inicial de evitar la muerte por cetoacidosis diabética fue superado por el de alargar la vida del paciente. Al lograr esto se pudo observar las complicaciones que la hiperglucemia mantenida determina en estos pacientes, algunas veces con consecuencias devastadoras. Posteriormente comenzaron a aparecer en el mercado medicamentos orales para los pacientes diabéticos tipo 2 (DM2), y, al tornarse más longevos, también aprendimos que las complicaciones parenquimatosas en este grupo de pacientes suceden siempre, cuando sobreviven lo suficiente como para que la hiperglucemia crónica ejerza su acción en el organismo. Largas décadas transcurrieron con la falta de certeza de cuál era la causa de esas complicaciones: la hiperglucemia crónica o la enfermedad por sí misma. Durante años se publicaron artículos que referían el nexo entre hiperglucemia y complicaciones parenquimatosas, pero estos eran estudios pequeños o con defectos de diseño, o metodología. Recién fue en el año 1993, con el estudio llamado Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)⁽⁴⁾, que se pudo confirmar el rol de la hiperglucemia en las complicaciones parenquimatosas del diabético tipo 1(DM1), y en 1998 con el estudio del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁽⁵⁾ en la DM2. Estudios posteriores han reproducido y jerarquizado el vínculo entre hiperglucemia y complicaciones de la diabetes y la posibilidad no sólo de prevenir, frenar y aún hasta revertir –aunque sea hasta cierto punto– las lesiones macro y microvasculares del diabético. Hoy día es claro que el logro de un

buen control del metabolismo de los hidratos de carbono es indispensable para preservar a nuestros pacientes de las complicaciones parenquimatosas de la enfermedad.

A partir de la década de 1990, el objetivo más importante en términos de control glucémico ha sido el de imitar, lo más fisiológicamente posible, las excursiones de la secreción normal de insulina. Un porcentaje importante de fondos para la investigación se ha destinado a desarrollar fórmulas de insulina que tengan un perfil fisiológico en tiempo y acción para cubrir los requerimientos basales y posprandiales. Los análogos de insulina han sido creados con este fin. Por otra parte, la minimización de la variabilidad en la absorción y de la acción de insulina han sido propósitos asociados para el desarrollo de estas nuevas fórmulas.

Secreción de insulina normal e imitación del perfil de secreción con insulinas convencionales

La célula beta tiene dos tipos de secreción: 1) secreción basal. Es continua, destinada a mantener la producción de glucosa hepática, de bajo tenor y ocurre entre las comidas; 2) secreción posprandial. Es una secreción rápida en forma de pico, de intensidad acorde a la ingesta de los nutrientes y de corta duración.

Los picos de insulina ocurren en el momento de las ingestas a lo largo del día, mientras que la secreción basal ocurre en los períodos posprandiales y especialmente en la noche (figura 1).

La secreción endógena de insulina se relaciona estrechamente con los niveles de glucemia, de tal manera que descende su secreción para no caer en hipoglucemia entre las comidas y aumenta en el período posprandial, donde la absorción de glucosa es importante. Si el período de ayuno se prolonga, la insulinemia descende aun más, permitiendo la lipólisis en el adipocito y cetogénesis en el hígado.

La secreción de insulina en el momento de las comidas ocurre en dos fases: una precoz con un pico rápido de 20 a 30 minutos secretada a la circulación portal, cuyo efecto más importante es inhibir la producción hepática de glucosa, seguido de una liberación más sostenida o segunda fase de unas dos o tres horas de duración, destinada a minimizar las excursiones glucémicas posprandiales.

Actualmente la forma más comúnmente usada de las insulinas humanas o convencionales, con el fin de imitar la secreción endógena de insulina, es con el uso de una insulina basal como la NPH en dos dosis, asociada a insulina rápida o regular previo a las comidas (figura 2). Si comparamos el perfil farmacodinámico de estas insulinas exógenas con la endógena, vemos que la insulina cristalina toma un tiempo bastante prolongado para su absorción desde el tejido subcutáneo y su acción pospico es

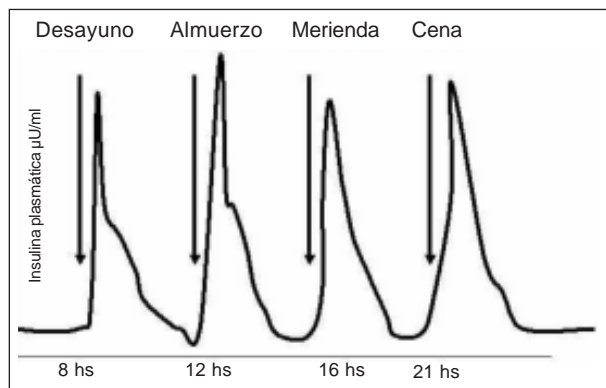


Figura 1. Secreción fisiológica de insulina en sangre

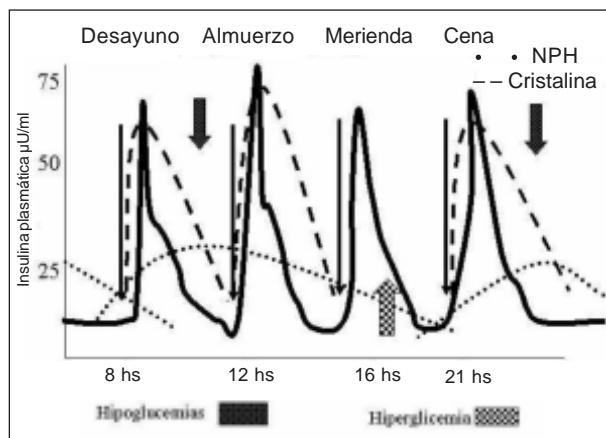


Figura 2. Intentando imitar la secreción fisiológica de insulina en sangre con insulinas convencionales

demasiado prolongada. Por ello es frecuente la ocurrencia de hipoglucemias posprandiales. La NPH en dos dosis determina un pico de acción en la mitad del día y otro en la noche, momentos en que también, pero fundamentalmente en la noche, ocurren hipoglucemias⁽⁶⁾.

Dificultades con la insulinoterapia convencional

Los artículos que han sido pilares para el cambio de las estrategias terapéuticas del paciente diabético y también la experiencia de aquellos que los asistimos diariamente, nos demuestran que uno de los problemas de la insulinoterapia son las frecuentes hipoglucemias. Las formas severas, o sea aquellas que requieren de la asistencia de un familiar o médico para salir de esa situación, son particularmente desagradables y generadoras de temor tanto para el paciente como para su núcleo familiar. La situación es peor cuando la hipoglucemia ocurre en personas que tienen comprometida la indemnidad del sistema nervioso autónomo por complicación generada por hiperglucemia crónica, lo que motiva que el paciente no perciba los síntomas característicos de alerta. Es la llamada hipoglucemia inadvertida. Cuando estos episodios se

reiteran con frecuencia, la vida de estos pacientes se torna invalidante y muy riesgosa por las consecuencias que una hipoglucemia severa puede determinar. Tanto el DCCT como el UKPDS, así como otros estudios posteriores^(7,8), demostraron que la complicación más frecuente del tratamiento insulínico intensificado es la hipoglucemia. Cuanto más cerca de los objetivos de control glucémico el paciente se encuentre, mayor será el riesgo de hipoglucemias, siendo entonces esta la dificultad más importante del tratamiento insulínico intensificado u optimizado.

Otra de las dificultades del manejo terapéutico del paciente diabético es la ocurrencia de reiteradas hiperglucemias posprandiales o interprandiales difíciles de corregir. El estudio DECODE⁽⁹⁾ demostró el vínculo de la hiperglucemia posprandial y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Esta evidencia jerarquiza uno de los objetivos de control metabólico para la American Diabetes Association (ADA)⁽¹⁰⁾ o la American Association of Clinical Endocrinology (AAACE)⁽¹¹⁾, que proponen cifras menores de 140 mg/dl en forma ideal, o menores a 180 mg/dl en forma aceptable, a las dos horas de haber ingerido alimentos.

El valor de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) está determinado por el promedio de las glucemias de ayuno, interprandial, y nocturna. Actualmente se aconseja que este parámetro de control metabólico glucídico debería estar lo más cercano al valor normal, o sea al nivel de personas no diabéticas. La falla en conseguir cifras aceptables de HbA1c es otra de las dificultades, y muy importante. Más aun, existen evidencias de que este es un hecho creciente, al revés de lo que se esperaría por los adelantos de las últimas décadas. De acuerdo con datos del NHANES III 1988-2000, el control glucémico medido por niveles de HbA1c de los diabéticos tipo 2 de Estados Unidos ha empeorado. En el período 1988 a 1994, había 44,5% de diabéticos que alcanzaron los niveles de HbA1c aconsejados por la ADA (<7%), mientras que en el período 1999-2000 lo lograron sólo 35% de los diabéticos^(12,13). Es necesario tener en cuenta que la falla creciente en alcanzar niveles aconsejados de HbA1c ha ocurrido a pesar de la adquisición de nuevos fármacos, del conocimiento de la importancia del ejercicio, la dieta, y de la creciente y cada vez más aceptada práctica del automonitoreo glucémico. Esto es demostrativo de que los medicamentos son importantes cuando buscamos optimizar el control glucídico, pero ello no es suficiente. Hay pacientes que a pesar de cumplir minuciosamente con todos los pilares del plan terapéutico, nutrición adecuada, ejercicio periódico y automonitoreo, sustentados todos en la educación del paciente en todos estos aspectos, no logran alcanzar parámetros de control adecuados. Particularmente en el DM2, este fenómeno se debe, en parte, a que la diabetes es una enfermedad progresiva, ya que a medida que pasan los años disminuye la masa de células beta

funcionantes^(14,15). Un ejemplo de este fenómeno es el paciente que por un período variable estuvo bien controlado con un plan terapéutico determinado, pero que en la evolución ya no resulta eficaz. La causa es la pérdida progresiva de la masa de células beta funcionantes. Preservar la función residual de la célula beta es fundamental en la medida en que se ha demostrado que cuanto mayor masa celular funcionante el paciente presente, más fácilmente alcanzará un nivel adecuado de hemoglobina glucosilada, menor es el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares y menor también la incidencia de hipoglucemias inadvertidas^(16,17). Cualquier mecanismo por el que se logre disminuir el fenómeno de glucotoxicidad (que genera la hiperglucemia crónica) sobre la célula beta pancreática, determina una disminución de la insulinoresistencia y recuperación de la función celular, siendo ésta más eficaz cuanto más precozmente se realice la intervención. Esto es válido tanto para DM 1 y 2⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. En la última década el conocimiento de la importancia de preservar la cantidad de células beta funcionantes se ha transformado en otro objetivo terapéutico. En aquellos pacientes en quienes se logra mantener una buena masa funcionante de células beta es más fácil alcanzar y mantener las metas de control metabólico.

Finalmente, una de las dificultades más conocida y asumida como inevitable es el aumento de peso que determina la insulino terapia optimizada, o el inicio de insulino terapia en un paciente diabético tipo 2^(4,5,7,8,18). Es un efecto no deseado y aun contrario a los objetivos terapéuticos del paciente diabético.

¿Qué son los análogos de insulina?

La farmacocinética de la insulina puede ser alterada por modificaciones mediante bioingeniería, cambiando en forma selectiva la secuencia de los aminoácidos para producir "análogos de insulina". El tiempo de absorción se puede disminuir como en los análogos de acción rápida: insulina lyspro, aspart y glulisina, o aumentar como en los análogos de acción sostenida: glargina y detemir⁽¹⁹⁾. En la insulina lyspro los residuos 28 y 29 carboxi terminales de la cadena B han sido cambiados⁽²⁰⁾, mientras que en la insulina aspart únicamente el residuo 28 fue cambiado⁽²¹⁾. En la insulina glulisina la asparagina ha sido sustituida por lisina en posición B3 y la lisina ha sido reemplazada por ácido glutámico en posición B29⁽²²⁾ (figura 3).

El comportamiento farmacodinámico de los análogos rápidos es el siguiente: una vez inyectados en el tejido subcutáneo tienen una tendencia reducida para la asociación en hexámeros comparados con la insulina cristalina o regular. Debido a esto llegan a la circulación más rápidamente. Los análogos de insulina de acción rápida no deben ser mezclados con otras fórmulas de insulina

previo a la inyección, hasta que no existan evidencias científicas que establezcan los efectos predictivos de las mezclas.

Las modificaciones en la secuencia de aminoácidos pueden alterar de manera fundamental la carga eléctrica y solubilidad de la molécula de insulina, pudiendo crearse de esta manera insulinas de acción sostenida o basal como son los análogos glargina y detemir (figura 4). El análogo glargina tiene un residuo glicina en posición A 21 en vez de asparagina, así como la adición de dos residuos de arginina en posiciones B31 y B32. La última modificación resulta en una carga más positiva y de esa manera soluble en pH ácido. A pH neutro, como el tejido subcutáneo, precipita. La insulina glargina precipitada en el tejido subcutáneo se absorbe lentamente hacia la circulación determinando una acción sostenida en el tiempo. El pH ácido de la glargina la hace más proclive a precipitar cuando es mezclada con otras insulinas, por lo que esto no es recomendado⁽²³⁾.

Las modificaciones por bioingeniería han dado un paso más adelante con la insulina detemir. El ácido graso del carbono 14 de la cadena A de la molécula de insulina humana (ácido mirístico), ha sido unido al residuo lisina en posición B29. Además se le extrajo la treonina de posición B30. A diferencia de la insulina glargina y de la insulina NPH, la insulina detemir es soluble a pH neutro, lo que le permite persistir en estado líquido luego de la inyección subcutánea. La acción sostenida es consecuencia de la asociación entre las moléculas de insulina y de la unión reversible a la albúmina, lo que determina su persistencia en la circulación⁽²⁴⁾. Este mecanismo novedoso de lograr la acción sostenida puede contribuir, según algunos autores, en menor variabilidad de la acción intrasujeto comparada con glargina o NPH⁽²⁵⁾.

El perfil farmacodinámico de los diferentes análogos de insulina se detalla en la tabla 1⁽²⁶⁾. Como se desprende de su observación, con el uso combinado de análogos rápidos junto a análogos de acción sostenida es posible acercarse más a la secreción fisiológica de la célula beta (figura 5).

Medicina basada en la evidencia: beneficios reales y potenciales del uso de análogos de insulina

Teniendo en cuenta las características de estas nuevas insulinas y recordando las dificultades a las que nos encontramos hoy día en el manejo del paciente diabético, surgen una serie de interrogantes. Los análogos de insulina en comparación con las insulinas convencionales: ¿determinan menos hipoglucemias?, ¿mejoran la hemoglobina glucosilada?, ¿no aumentan de peso? A manera de respuesta haremos una revisión de las evidencias científicas disponibles hasta ahora sobre estos aspectos.

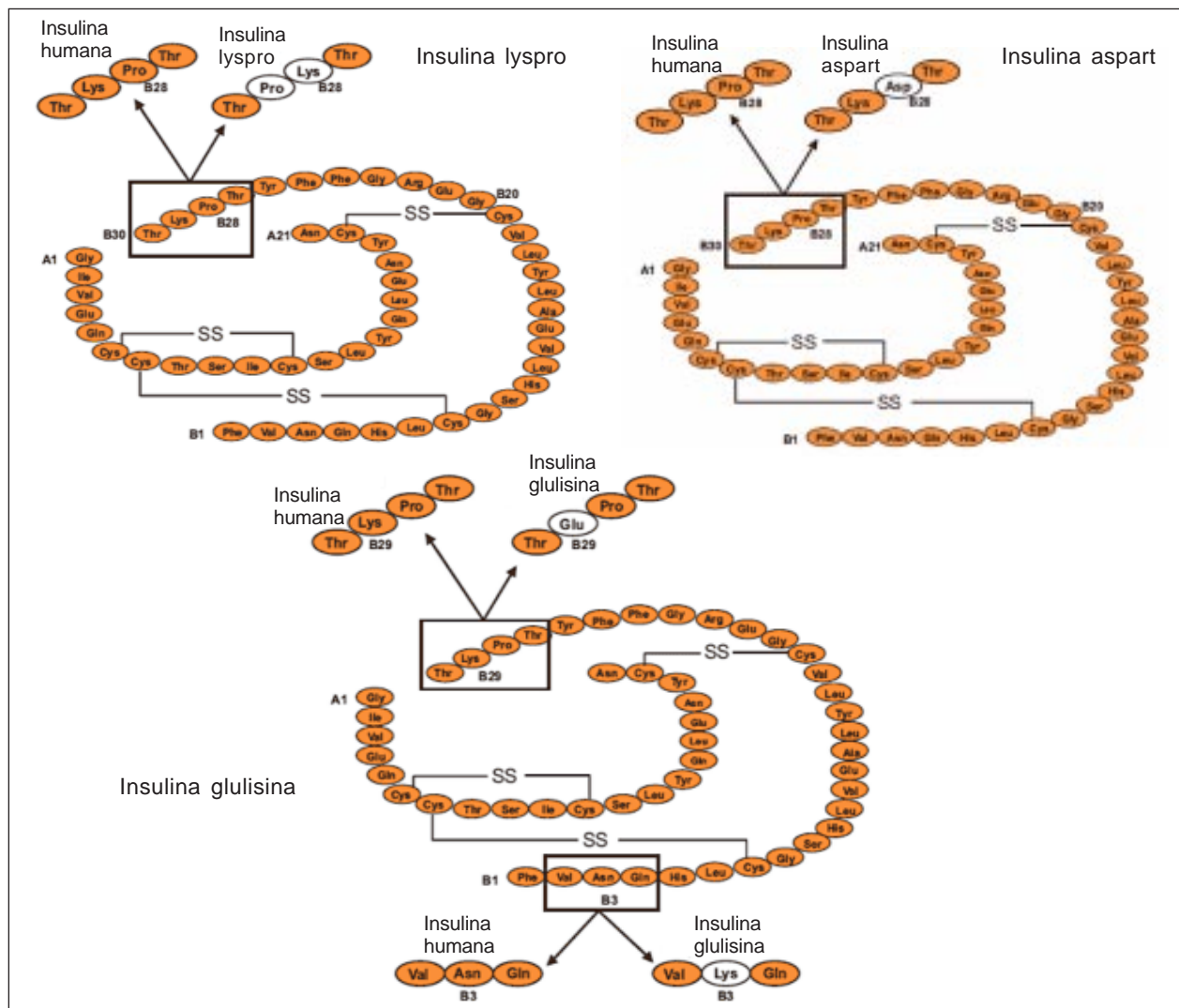


Figura 3. Análogos de insulina de acción rápida

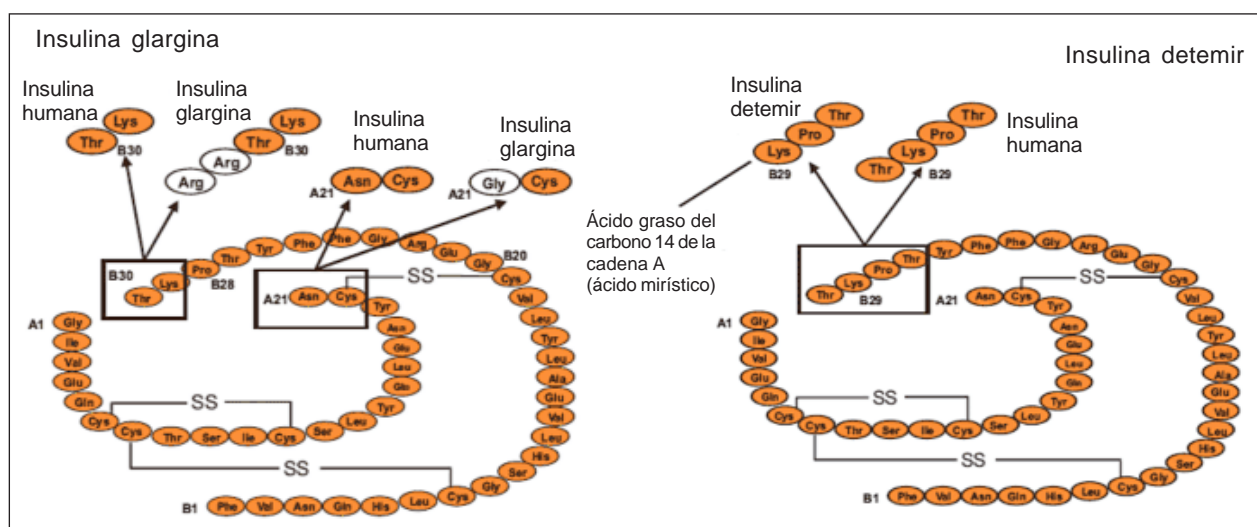


Figura 4. Análogos de insulina de acción sostenida

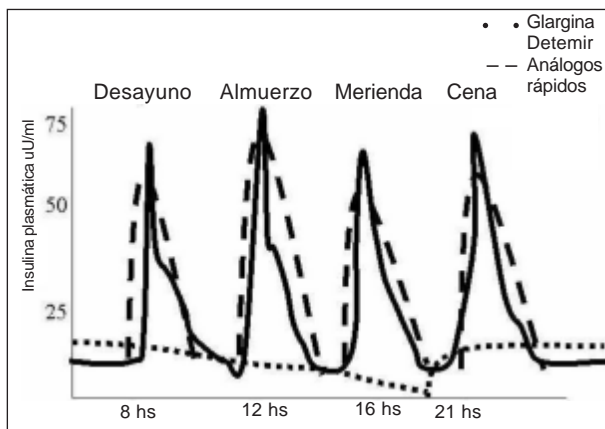


Figura 5. Intentando imitar la secreción fisiológica de insulina en sangre con análogos de insulina

Evidencias con análogos rápidos

El perfil de acción de los análogos rápidos no tiene diferencias sustanciales entre sí como se puede ver en la tabla 1.

En la comparación de insulina regular con los análogos rápidos existen evidencias de que el perfil farmacodinámico de la primera es variable con la dosis, de tal manera que a mayor dosis el pico de acción es más retardado y la duración de acción es más duradera si se compara con los análogos. En éstos, pico y duración de acción son independientes de la dosis administrada⁽²⁷⁾. Si se compara insulina aspart con la insulina humana rápida, aquélla tiene menor variabilidad intraindividual para lograr el pico de acción⁽²⁸⁾.

La doctora Carmen Pisciotano y colaboradores presentaron en el año 1999 un trabajo en el XII Congreso Brasileño de Diabetes, en el que compararon el uso de insulina lyspro versus insulina cristalina asociadas a insulina NPH en un grupo de 16 niños y adolescentes seguidos durante dos meses⁽²⁹⁾. Concluyeron que el grupo tratado con insulina lyspro presentó mejor calidad de vida determinada por mayor comodidad horaria en la administración de la insulina y por menor cantidad de episodios de hipoglucemias.

En el año 2004, la biblioteca Cochrane publicó una revisión de la acción de los análogos de insulina rápidos en comparación con la insulina corriente humana⁽³⁰⁾. En total intervinieron 7.933 participantes de 42 estudios controlados aleatorios.

En relación con los cambios de HbA1c, los resultados evidenciaron que con el uso de análogos de insulina rápida en DM1 se logra un descenso de HbA1c de 0,1% a 0,2% comparado con insulina regular, mientras que en los diabéticos DM 2 no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Un descenso de HbA1c de estos

rangos, por cierto que no es un resultado dramático. Sin embargo, nos parece de interés referirnos a los conceptos vertidos por el profesor G. Bolli en el Congreso Europeo de Diabetes 2005, quien expresó que cuando se usan análogos rápidos con insulina NPH, es indispensable establecer un plan de insulina basal optimizado (dos o más dosis de insulina NPH), para tener beneficios en el valor de HbA1c, pues de lo contrario se obtienen resultados similares que con el uso de insulina regular⁽²⁷⁾.

En relación con episodios de hipoglucemias, en esta revisión los análogos determinaron un descenso de 0,2% tanto para DM 1 y 2. Varios de los estudios analizados demostraron que existe, además, una reducción de las hiperglucemias posprandiales. Thomas Pieber, uno de los autores de esta revisión, agregó y mostró en el Congreso Europeo de Diabetes 2005, los resultados de cinco estudios posteriores a esa publicación con resultados similares⁽³¹⁾.

Evidencias con análogos de acción sostenida

Los análogos de acción sostenida tienen diferencias en su farmacodinamia. La insulina glargine tiene un efecto sostenido a lo largo de las 24 horas, mientras que la insulina detemir tiene una duración de acción algo más prolongada que NPH, aunque a diferencia de ésta no presenta un pico de acción pronunciado⁽³²⁾. Varios de los estudios que se han realizado con insulina detemir han usado dos dosis diarias para comparar el efecto de insulina detemir versus insulina NPH^(33,34).

No existe una revisión Cochrane publicada que compare el efecto de los análogos de insulina de acción sostenida versus insulinas tradicionales. Hasta la fecha existen algo más de una decena de estudios en humanos con una duración de más de tres meses para glargine y seis estudios para detemir. En términos generales para diabéticos tipo 1, los análogos de acción sostenida han demostrado que descenden las hipoglucemias, fundamentalmente las nocturnas, en rangos que varían según los trabajos, de no significativas hasta en 53%⁽³¹⁻³⁸⁾. Ambos análogos logran descender la HbA1c aunque de manera modesta. En relación con el peso, el uso de insulina glargine determina un aumento menor que con insulina NPH, mientras que con insulina detemir los estudios evidencian un descenso de peso moderado en los pacientes estudiados^(33,36,39). Merecen ser destacados los resultados de un trabajo multicéntrico que incluyó países de Latinoamérica, entre ellos Uruguay, publicado en 2005⁽⁴⁰⁾. Dicho trabajo tuvo el objetivo principal de comparar dos algoritmos de titulación de insulina glargine en pacientes diabéticos tipo 2 con mal control metabólico. Incluyó más de 4.500 pacientes, siendo uno de los estudios prospectivos, randomizados, en diabéticos tipo 2, más numerosos de los que se han realizado

Tabla 1. Perfil farmacodinámico de los análogos de insulina

Análogo	Comienzo de acción	Pico	Duración de acción
Lyspro	5 - 15 min	1 - 1,5 h	3 - 5 h
Aspart	5 - 15 min	1 - 2 h	3 - 5 h
Glulisina	5 - 15 min	1 - 1,5 h	3 - 5 h
Glargina	2 - 4 h	Mínima	20 - 24 h
Detemir	2 - 4 h	6 a 14 h	16 - 20 h
Regular	30 - 60 min	2 - 3 h	5 - 8 h
NPH	2 - 4 h	4 - 10 h	10 - 16 h

Tabla 2. Perfil farmacodinámico de mezclas de insulina y análogos

Mezcla de	Comienzo de acción	Pico	Duración de acción
80% NPH + 20% IC Insulina Mixtard 20®	30 - 60 min	dual	10 - 16 hs
75% análogo intermedio + 25% lyspro 75/25 lyspro analog mix®	5 - 15 min	dual	10 - 16 hs
70% análogo intermedio + 30% aspart 70/30 aspart analog mix®	5 - 15 min	dual	10 - 16 hs

hasta ahora. Se encontró una incidencia de hipoglucemias severas de 1% anual, lo que representa menos de 50% de lo encontrado en el UKPDS (2,3% anual). La introducción de insulina glargina determinó una disminución de la HbA1c de 1%, independientemente del algoritmo usado y el aumento de peso fue leve.

Para finalizar, referimos que existen trabajos que demuestran que los análogos de insulina determinan mejor calidad de vida y mayor satisfacción que las insulinas convencionales^(30,41,42).

Insulinas humanas y análogos de insulinas en fórmulas premezcladas

En nuestro medio se encuentra disponible desde hace varios años la mezcla de insulina humana que contiene 80% de insulina NPH con 20% de insulina cristalina. En Estados Unidos y Europa se disponen de análogos de insulina premezclados. Estas fórmulas contienen análogos de insulina rápidos mezclados con el mismo compuesto pero unido a moléculas de protamina (análogos protaminados), lo que hace que la acción sea más extendida, transformándose en análogos de acción intermedia. El perfil far-

macodinámico de estos componentes se muestra en la tabla 2⁽²⁶⁾.

Varios estudios se han publicado recientemente con el uso de análogos de insulina premezclados en diabéticos tipo 2. Tres de ellos comparan el efecto de las mezclas de análogos versus análogos de acción sostenida (insulina glargina) asociados o no a antidiabéticos orales⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Éstos coinciden en sus conclusiones: con análogos premezclados, un mayor porcentaje de pacientes alcanzó los objetivos de control glucídico, con menor ganancia de peso, aunque con más episodios de hipoglucemias. Estos resultados, sin embargo, no son compartidos por uno de los trabajos⁽⁴⁶⁾, evidenciando la necesidad de más estudios que aborden estos aspectos.

¿Cómo usar los análogos de insulina?

En el diabético tipo I

Análogos rápidos

Los análogos rápidos se usan de igual manera que la insulina cristalina. Podemos definir dos situaciones en las que

se requiere el uso de insulinas rápidas: para corregir una hiperglucemia en cualquier momento del día o para cubrir las necesidades de insulina en relación con las ingestas, administrándolo previo a las mismas. Con el uso de análogos no es necesario inyectar 20 a 30 minutos antes, sino que se puede administrar inmediatamente previo a la ingesta. La dosis a administrar depende entonces del grado de hiperglucemia que presente el paciente en el primer caso, o de la cantidad de hidratos de carbono que ingerirá en la segunda situación, o ambos. En el primer caso se pueden usar escalas que relacionan el tenor de glucemia con la cantidad de dosis a administrar, mientras que para la segunda se puede usar el sistema de contabilizar la cantidad de carbohidratos que va a ingerir el paciente administrando 1 a 1,5 U por cada 10 g de hidratos de carbono o empíricamente en una dosis estimativa variable o fija (por ejemplo, 4 a 8 U de acuerdo a lo que coma o 5 U prealmuerzo y cena). Habitualmente 30% a 50% de la dosis total de insulina administrada en el día se usa en forma de insulina rápida distribuida en las comidas.

En los niños pequeños, en los que la ingestión de comida muchas veces es impredecible, los análogos de insulina tienen la gran ventaja de que se pueden administrar posteriormente a la ingesta, en dosis variable de acuerdo a lo que el niño ingirió, previniendo de esta forma hipoglucemias.

En cualquier caso la indicación es individualizada y requiere de la experiencia del médico y la educación y entrenamiento del paciente. Siempre se deberá tener en cuenta la farmacodinamia del análogo, la glucemia que tiene el paciente, lo que va a ingerir, la actividad que realizará, la dosis y horas de la insulina basal y el resultado del automonitoreo para diseñar y ajustar hasta llegar al mejor plan que mantenga al paciente en un control adecuado y estable.

En los pacientes DM1 que ya están tratados con la asociación de insulina intermedia o análogo de acción sostenida con insulina cristalina, y se desea cambiar a la asociación de insulina intermedia o sostenida con análogos rápidos, se debe tener muy en cuenta la rapidez de su acción. El cambio en dosis iguales que la cristalina puede determinar hipoglucemias. El automonitoreo es imprescindible en estas situaciones, con lo que se adaptará el plan de insulino terapia hasta lograr los objetivos de control.

Análogos de acción sostenida

La insulina glargina se indica en una sola dosis diaria, en la precena o en el predesayuno. Ocasionalmente puede ser dividida en dos dosis. En ausencia de infecciones intercurrentes u otra situación de inestabilidad, el requerimiento de insulina en DM1 es de 0,5 a 1 U/kg/día⁽²⁶⁾, 50% a 70% de la dosis total, se administra en forma de insulina

basal y el resto como insulinas rápidas de la manera anteriormente referida.

En aquellos en los que ya se está usando un plan optimizado (NPH + cristalina; NPH + análogo rápido) pero que se desea cambiar la insulina NPH a análogo de acción sostenida (en nuestro medio sólo está disponible la insulina glargine), se recomienda iniciar con 80% de la dosis que luego se irá ajustando de acuerdo con los controles cada tres a siete días hasta lograr la estabilización. Frecuentemente se llega a una dosis equivalente, aunque en algunos casos puede ser sensiblemente inferior a la usada con NPH.

En el diabético tipo 2

El paciente con DM2 que no tiene insulina endógena circulante y que está con un plan optimizado de insulina, se maneja con análogos rápidos y de acción sostenida de igual manera que el paciente con DM1. En aquellos en los que persisten con medicación oral y ya tienen una dosis basal de NPH, se maneja la dosis basal como fue referido para la DM1. Frecuentemente y luego del ajuste de la dosis en la evolución, se puede llegar a requerir dosis elevadas de hasta 40-50 U/día⁽⁴⁰⁾.

En pacientes DM2 tratados con medicación oral en los que no se ha logrado adecuado control glucémico y en ausencia de intercurrentes que la expliquen, se puede agregar un régimen de insulina basal con análogos del tipo de la insulina glargine en la precena, continuando con la medicación oral. Si el paciente se encuentra en dosis máximas de sulfonilureas se puede descender la dosis de éstos. La dosis de análogos requerida se encuentra habitualmente entre 0,3 a 0,4 U/kg/día, aunque es posible iniciar de manera empírica con una dosis de 8 a 10 U en igual horario⁽²⁶⁾. La dosis deberá ajustarse en los días a semanas siguientes de acuerdo con el automonitoreo glucémico. El análogo basal le proporcionará al paciente la dosis de insulina en los momentos de ayuno prolongado, mientras que la medicación oral actuará durante el día en los momentos de requerimientos posprandiales. Si con estas medidas no se obtuvo un control glucídico adecuado, el paciente puede requerir, además de dosis mayores, la asociación con análogos rápidos, para lo cual se puede descender o aun suspender la medicación oral, hecho que varía de acuerdo con la medicación previa y la respuesta del paciente^(47,48).

Conclusiones

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, vemos que existen evidencias de que los análogos de insulina determinan un menor número de hipoglucemias, mejor o igual control metabólico, menor variabilidad de su acción

en un mismo paciente, leve aumento, igual o disminución de peso según el análogo que se use, y mejor respuesta del sistema autónomo frente a hipoglucemias.

Hay aspectos sobre los cuales existe escasa información como es su uso en niños, embarazadas o en el paciente diabético añoso. Pero la mayor carencia se encuentra en la falta de estudios que aborden el tema del efecto de los análogos de insulina sobre las complicaciones crónicas de la diabetes.

Su alto costo es lo que ha limitado la disponibilidad o el fácil acceso a los análogos de insulina. Sin embargo, y de manera similar a lo acontecido en décadas anteriores con las insulinas humanas que suplantaron a las de origen animal, es probable que en un futuro cercano los análogos de insulina sean la única forma de sustituir en forma exógena la función perdida o alterada de la célula beta pancreática.

Summary

In 1922 insulin was for the first time used in a diabetic patient. Since then, pharmaceutical industry has produced insulin, whose action profile and metabolization intend to reproduce physiologic secretion of insulin. Insulin molecule has been altered by means of bio-engineering techniques: sequences of analogues were changed to obtain formulas with a fast action profile similar to postprandial effects and others of retarded action, imitating the basal secretion of insulin.

The purpose of this paper is to discuss insulin physiologic secretion, the arguments for producing insulin analogues, difficulties of conventional uses of insulin, the evidences of its benefits and uses.

Résumé

En 1922, l'insuline fut injectée pour la première fois à un patient diabétique. depuis, l'industrie pharmaceutique a développé des insulines égales aux humaines dont les profils d'action et la métabolisation essaient de reproduire la manière du pancréas de sécréter de l'insuline dans le sang en réponse aux repas et au jeûne; reproduire un profil insulínique plus physiologique. Avec des techniques de biogénie, la molécule d'insuline a été altérée, changeant la séquence de quelques aminoacides de leurs chaînes (analogues); on a obtenu ainsi quelques formules qui donnent un profil d'action plus rapide –utiles pour imiter les excursions post-prandiales– et d'autres à action prolongée avec lesquelles on peut imiter la sécrétion basale de l'insuline.

Le but de ce travail est de faire une révision de la sécrétion physiologique de l'insuline; des fondements pour la création des analogues de l'insuline et leur

pharmacocinétique; des difficultés de l'emploi des insulines conventionnelles; des évidences des bénéfices de l'emploi d'analogues et de la manière de les employer.

Resumo

Em 1922 pela primeira vez um paciente com diabetes recebeu uma injeção de insulina. Desde então a indústria farmacêutica vem desenvolvendo insulinas iguais a humana, com mecanismos de ação e metabolismos que procuram reproduzir a forma como o pâncreas segrega insulina e a lança no sangue como resposta a ingestão de alimentos e ao jejum, ou seja, tentando simular a secreção fisiológica de insulina. Utilizando técnicas de bioengenharia a molécula de insulina foi alterada, mudando a sequência de alguns aminoácidos das cadeias (análogos) para gerar fórmulas com mecanismos de ação mais rápidos – úteis para simular o comportamento pós-prandial– e outros com mecanismos de ação mais lentos imitando a secreção basal de insulina.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão da secreção fisiológica de insulina, os fundamentos para a criação de seus análogos e de sua farmacocinética, as dificuldades encontradas no emprego das insulinas convencionais, as evidências existentes sobre o benefício do uso de análogos e sua forma de utilização.

Bibliografía

1. **Scolpini V.** Historia de la diabetes en el Uruguay. Obtenido de: http://www.smu.org.uy/historia/articulos/hist_diab.pdf (Consulta: 10 abr 2006).
2. The history of insulin. Obtenido de: <http://www.med.uni-giessen.de/itr/history/inshist.html> (Consulta: 10 abr 2006).
3. **Pisciotano C.** Insulinoterapia en diabetes en el niño y adolescente. Montevideo: Prensa Médica Latinoamericana, 1996: 53-66.
4. **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329 (14): 977-86
5. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352 (9131): 837-53.
6. **Rolla A.** Insulin analogs: when oral therapies fail: treatment options for better control. Overcoming the limitations of conventional insulins. Obtenido de: <http://www.baylorcme.org/index.cfm> (Consulta: 12 ene 2005).
7. **Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al.** Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(2): 103-17.
8. **Reichard P, Berglund B, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Rosenqvist U.** Intensified conventional insulin treatment

- retards the microvascular complications of insulin dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDID) after 5 years. *J Intern Med* 1991; 230(2): 101-8.
9. **DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group.** Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161(3): 397-405.
 10. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006; 29 (Suppl 1): S4-42.
 11. **American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology.** Medical guidelines for the management of diabetes mellitus: the AACE system of intensive diabetes self-management-2002 update. *Endocr Pract* 2002; 8 (Suppl 1):40-82.
 12. **Koro CE, Bowlin SJ, Borgeois N, Fedder DO.** Glycemic control from 1988 to 2000 from US adults diagnosed with type 2 diabetes. A preliminary report. *Diabetes Care* 2004; 27 (1): 17-20.
 13. **Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW, Engelgau MM, Vinicor F, Imperatore G, et al.** Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002. *Ann Intern Med* 2006; 144: 465-74.
 14. **U.K. Prospective Diabetes Study Group.** U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44 (11): 1249-58.
 15. **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 517-23.
 16. **Ryan EA, Imes S, Wallace C.** Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1028-35.
 17. **Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, et al.** Induction of long term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvements of B cell function. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2595-602.
 18. **Larger E.** Weight gain and insulin treatment. *Diabetes Metab* 2005; (4Pt 2): 4S51-4S56.
 19. **Hirsch IB.** Insulin analogues. *N Eng J Med* 2005; 352: 174-83.
 20. **Eli Lilly and Company.** Humalog® insulin lispro injection. Prescribing information. Indianapolis, 2004. Obtenido de: <http://pi.lilly.com/us/humalog-pen-pi.pdf> (Consulta: 10 abr 2006).
 21. **Novo Nordisk Inc.** NovoLog® (insulin aspart). Prescribing information. Princeton, 2003. Obtenido de: http://www.novolog.com/consumer/assets/NovoLog_Prescribing_Info.pdf (Consulta: 10 abr 2006).
 22. **Aventis Pharmaceuticals Inc.** Apidra (insulin glulisine [rDNA origin] injection). Prescribing information. Kansas, 2004. Obtenido de: <http://products.sanofi-aventis.us/apidra/apidra.html> (Consulta: 10 abr 2006).
 23. **Aventis Pharmaceuticals Inc.** Lantus (insulin glargine [rDNA origin] injection). Prescribing information. Kansas, 2003. Obtenido de: <http://products.sanofi-aventis.us/lantus/lantus.html> (Consulta: 10 abr 2006).
 24. **Havelund S, Plum A, Ribel U, Jonassen I, Volund A, Markussen J, Kurtzhals P.** The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res* 2004; 21: 1498-504.
 25. **Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E.** Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin largin in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1614-20.
 26. **Skyler JS.** Insulin treatment. In: Lebovitz H. ed. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. 4 ed. Alexandria: American Diabetes Association, 2004: 207-223.
 27. **Bolli G.** Michael Berger Evidence-based Medicine Debate: therapeutic benefits of insulin analogues: "pro". Annual Meeting of the EASD, 41. (Athens, 13 set 2005). Obtenido de: <http://easd-lectures.org/index.php?menu=view&chart=2&id=91> (Consulta: 6 abr 2006).
 28. **Heinemann L, Weyer C, Rauaus M, Heinrichs S, Heise T.** Variability of the metabolic effect of soluble insulin and the rapid acting analog insulin aspart. *Diabetes Care* 1998; 21: 1910-4.
 29. **Pisciotoano C, García M V, Agazzi B, Melone I, Soñora M, Gasagoite J.** Ensayo clínico comparativo en terapia intensiva con el uso de Insulina NPH y regular y con insulina NPH y lyspro en diabéticos tipo 1 de 8 a 15 años. Congreso Brasileiro de Diabetes, 12 (Aracaju-Brasil, 10-14 oct 1999)
 30. **Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR.** Análogos de insulina de acción rápida versus Insulina Humana Corriente en pacientes con diabetes mellitus (Revisión Cochrane traducida). Obtenido de: <http://www.update-software.com> (Consulta: 22 mar 2006).
 31. **Pieber T.** Michael Berger Evidence-based Medicine Debate: therapeutic benefits of insulin analogues: "contra". Annual Meeting of the EASD, 41. (Athens, 13 set 2005). Obtenido de: www.easd-lectures.org (Consulta: 6 abr 2006).
 32. **Bolli GB.** Insulin treatment in type 1 diabetes. *Endocr Pract* 2006; 12 (Suppl 1): 105-9.
 33. **Hermansen K, Fontaine P, Kukolja K, Peterkova V, Leth G, Gall M.** Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal bolus therapy for patients with Type 1 diabetes. *Diabetología* 2004; 47: 622-9.
 34. **Christiansen JS, Vaz JA, Metelko Z, Bogoev M, Dedov I.** Twice daily biphasic insulin aspart improves postprandial glycaemic control more effectively than twice daily NPH insulin, with low risk of hypoglycaemia, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5(6): 446-54.
 35. **Russel Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bolindre J.** Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type I diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther* 2004; 26(5): 724-36.
 36. **Home PD, Roskamp R, Forjanic-Klapproth J, Dressler A, European Insulin Glargine Study Group.** A randomized multicentre trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(6): 545-53.
 37. **Fulcher GR, Gilbert RE, Yue DK.** Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy. *Intern Med J* 2005; 35(9): 536-42.
 38. **Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, et al.** Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1490-6.
 39. **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 vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabet Med* 2005; 22(7): 850-7.
 40. **Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R, ATLANTUS Study Group.** Improvements of glycemic

- control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1282-8.
41. **Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, Skovlund S.** Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003; 20(8): 626-34.
 42. **Bradley C, Speight J.** Patient perceptions of diabetes and diabetes therapy: assessing quality of life. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 (Suppl 3): S64-9.
 43. **Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al.** Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 28: 260-5.
 44. **Malone JK, Bai S, Campaigne BN, Reviriego J, Augendre-Ferrante B.** Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 374-81.
 45. **Garber A, Wahlen J, Wahl T, Bressler P, Braceras R, Allen E, Jain R.** Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(1): 58-66.
 46. **Janka H, Plewe G, Riddle M, Kliebe-Friesch C, Schweitzer M, Yki-Jarvinen H.** Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin. *Diabetes Care* 2005; 28: 254-9.
 47. **Dailey G.** New strategies for basal insulin treatment in type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004; 26(6): 889-901.
 48. **Riddle M, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine 4002 Study Investigators.** The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabet Care* 2003; 26(11): 3080-6.