



# Avances en el tratamiento con insulina. Nuevos fármacos. Indicaciones. Contraindicaciones. Aplicaciones prácticas

F. Hawkins Carranza, S. Azriel Mira y G. Hawkins González

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario  
12 de Octubre. Madrid.

## Introducción

Aunque la insulina constituye un arma imprescindible para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (DM tipo 1) e importante para muchos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2), el no poder reproducir perfiles fisiológicos con la insulinoterapia convencional ha sido una dificultad de estos últimos años. Tanto el DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), como el UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) han demostrado, sin lugar a dudas, que el riguroso control glucémico de pacientes con DM tipo 1 y 2 disminuye la aparición de complicaciones tardías. En este último estudio, quedó patente que, con la insulinoterapia intensiva requerida para este riguroso control, había un aumento significativo del riesgo de hipoglucemia, probablemente en relación con las propiedades farmacodinámicas de estas insulinas humanas convencionales<sup>1,2</sup>.

En los últimos años, la tecnología del ADN recombinante ha permitido disponer de los llamados análogos, que son moléculas de insulina humana en las que se ha modificado su estructura (fig. 1) y alterado sus características farmacodinámicas. Las necesidades que han llevado a la síntesis de los análogos de la insulina han sido que la insulina regular humana inyectada subcutáneamente se caracteriza por tener un comienzo de acción relativamente lento y una duración que no reproduce el patrón de insulinos secreción que tiene

## PUNTOS CLAVE

**Análogos de la insulina.** Son productos de la recombinación genética de la insulina en la que se han realizado modificaciones que alteran su farmacodinamia. Estos cambios originan una insulina de acción corta que reproduce más fisiológicamente la respuesta endógena de esta hormona a una comida, y una insulina basal que ayuda al control glucémico entre los períodos de alimentación, disminuyendo la hiperglucemia en ayunas.

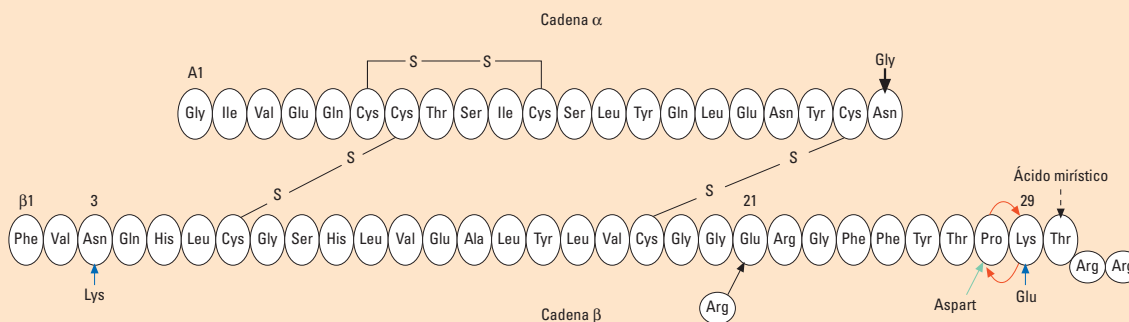
**Premezclas de los análogos de la insulina.** Aunque existe una gran variabilidad en relación a su pico y duración, las mezclas prefijadas de análogos de insulinas son seguras y efectivas para el control de la diabetes mellitus y comparables a las premezclas de insulina humana, en particular en el control de las glucemias posprandiales.

**Insulinas inhaladas.** Los ensayos clínicos realizados encuentran un control metabólico similar a los anteriores, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2. En general, es bien tolerada su administración pulmonar con un grado de seguridad similar al de la insulina subcutánea.

**Fármacos que potencian la acción de la insulina.** Las incretinas son péptidos intestinales que liberados durante la alimentación estimulan la secreción de insulina. El GLP-1 (*glucagon like peptide 1*) es uno de estos péptidos, cuya limitación terapéutica principal es su vida media corta de menos de 2 minutos después de su administración intravenosa, debido a su degradación por la enzima dipeptil dipeptidasa-4 (DPP-4). Actualmente hay 2 aproximaciones terapéuticas que han solventado esta limitación, por un lado los análogos de GLP-1 y por otro, los inhibidores de DPP-4.

Por último, se han ensayado análogos de la amilina que interviene en el metabolismo de la glucosa en pacientes con diabetes tipo 1 y 2, mejorando también el control de la diabetes.

**Sistemas de infusión subcutánea continua de insulina.** Las insulinas utilizadas en estas bombas son de acción rápida, la regular humana y los análogos lispro o aspart.



**Fig. 1. Estructura bioquímica de los análogos de la insulina:** a) la insulina lispro (flechas rojas) se obtiene por la sustitución de prolina por lisina en la posición 28 y de lisina con prolina en la posición 29 de la cadena β; b) la insulina aspart (flecha verde) por la sustitución de prolina por ácido aspártico en la posición 28 de la cadena β; c) la insulina glulisina (flechas azules) por la sustitución de lisina por asparagina en la posición 3 de la cadena β de la insulina humana y por la sustitución de lisina en posición 29 con glutamina; d) la insulina glargina (flecha negra con trazo continuo) por sustitución en posición 21 de la cadena α, de asparagina por glicina y además dos argininas son añadidas en posición C-terminal de la cadena β y e) la insulina detemir (flechas negras con trazo discontinuo) se caracteriza por la omisión de treonina en posición 30 de la cadena β y sustitución por ácido mirístico.

lugar en un sujeto sano durante la alimentación, todo ello acompañado de tendencia a la hiperglucemia posprandial e incremento del riesgo hipoglucémico entre comidas y nocturno. Por otro lado, las denominadas insulinas humanas de acción intermedia o prolongada, además de tener un pico de insulina más tardío, hacia las 3-4 horas, no son capaces de proveer niveles basales continuos de insulinemia, con una considerable variación intra e interindividual<sup>3</sup>. En estas variaciones de la insulina NPH interviene la inadecuada resuspensión que tiene lugar antes de la inyección, y también la disolución de sus cristales<sup>4,5</sup>. Las propiedades farmacocinéticas limitadas como insulina basal de la NPH han condicionado, asimismo, la elaboración de los nuevos análogos de acción larga.

El tratamiento con bomba de insulina, también conocido como inyección subcutánea continuada de insulina (ISCI), es un método eficaz para intensificar el tratamiento de la diabetes y simular una pauta de insulina más fisiológica. Su uso se está generalizando, al conseguir un mejor control glucémico de los pacientes. La investigación en métodos de administración no subcutáneos de insulina sigue avanzando, de manera que están evaluándose opciones no invasivas alternativas, como las vías pulmonar, sublingual, intranasal y oral. De todas ellas, los ensayos clínicos indican que el sistema más viable desde el punto de vista clínico es la administración pulmonar.

Junto a las modificaciones en la molécula de la insulina, también se están haciendo progresos con la introducción de fármacos que por comportarse como incretinas (hormonas producidas por el tracto gastrointestinal que potencian la liberación normal de insulina después de la ingestión oral de carbohidratos) pueden mimetizar su acción, y por tanto coadyuvar en la regulación de la homeostasis glucosada y de la acción de esta hormona en el control metabólico de los diabéticos. En este trabajo revisamos el papel de los análogos de insulina, la terapia con bombas de insulina, la insulina inhalada y los nuevos fármacos que se comportan como resauradores de la secreción de insulina por la célula beta.

## Farmacología de los nuevos análogos de la insulina

### Clasificación

Aunque se han estudiado más de 300 análogos de la insulina, muy pocos han llegado a ser aprovechados para su uso clínico. En la tabla 1, se representan las características de estos análogos en relación con su acción biológica y duración de su efecto.

### Análogos de insulina de acción rápida

Los análogos de acción rápida fueron desarrollados basándose en que la menor tendencia a la agregación de las moléculas, y por tanto su más rápida absorción, podría reproducir niveles insulínicos más fisiológicos, que reflejarían más fielmente la secreción endógena de la insulina preprandial. Se han elaborado mediante técnicas de recombinación genética, a través de modificaciones en la secuencia de aminoácidos de la insulina humana. Estos cambios determinan a su vez una modificación de la configuración tridimensional de la insulina. Tras su inyección subcutánea, se produce una disociación más rápida de los hexámeros de insulina en dímeros y monómeros, lo que determina las propiedades farmacocinéticas de estos análogos: una rápida instauración de su efecto y una menor duración de la acción. En la actualidad los análogos de acción rápida disponibles en España son la insulina lispro y la insulina aspart y próximamente, la insulina glulisina.

#### Insulina lispro

Fue el primer análogo introducido en clínica, y se obtuvo a través de la sustitución en la cadena β de la insulina humana de la prolina por lisina en la posición 28 y de lisina por prolina en la posición 29<sup>6</sup>. Esto se traduce, tras su inyección subcutánea, en una menor tendencia de la molécula de insulina

TABLA 1  
Características de acción de las insulinas humanas, análogos\* e inhalada

Preparado	Comienzo de la acción	Pico	Duración de la acción
<b>Acción corta</b>			
Lispro*/glulisina*	5-15 minutos	0,5-1,5 horas	3-5 horas
Aspart*	10-20 minutos	1-3 horas	3-5 horas
Humana regular	30-60 minutos	2-3 horas	3-6 horas
<b>Acción prolongada</b>			
NPH humana	1-2 horas	4-8 horas	10-20 horas
Glargina*	1-2 horas	No hay pico	Aproximadamente 24 horas
Detemir*	1-2 h	No hay pico	Aproximadamente 24 horas
Insulina inhalada	10-20 minutos	1-2 horas	6 horas

a la dimerización, debido a una menor interacción entre las cadenas  $\beta$  y a una menor tendencia de agregarse los hexámeros.

La farmacocinética de este análogo se caracteriza por alcanzar un pico en sangre más precoz, mayor y de menor duración en comparación con la insulina humana regular, por lo que simula mejor la respuesta endógena de la insulina prandial. Se estima que su pico se alcanza en una hora y desaparece en unas 4 horas. La administración de insulina lispro se realiza entre 5 y 10 minutos antes de la ingesta, evitando la espera obligada de 15-30 minutos que se recomienda tras la inyección de la insulina regular. En situaciones como una alimentación rica en grasa, la presencia de gastroparesia o en niños, donde la cantidad de hidratos de carbono ingeridos puede ser imprevisible, el análogo puede incluso administrarse de forma posprandial. Es posible que algunas de las modificaciones, de sustituciones de aminoácidos en la molécula original de insulina, sean responsables de la mayor afinidad (50 veces superior) de este análogo, por el receptor de IGF-1, y de sus características diferenciales de actividad biológica. Los estudios de transporte de glucosa y de aminoácidos, así como de activación de vías intracelulares, no han demostrado diferencias significativas<sup>7</sup>. Los estudios *in vitro* utilizando célula de osteosarcoma humano han confirmado que la insulina lispro tiene una baja potencia mitogénica, a pesar de esta mayor afinidad por la IGF-1<sup>8</sup>.

En los estudios clínicos, en pacientes con DM tipo 1 la utilización de la lispro ha mejorado los niveles de glucemia posprandial, presentando además menos episodios de hipoglucemia en comparación con la insulina regular, con y sin notables mejorías en los valores de hemoglobina glucosilada según las publicaciones<sup>9,10</sup>. Sin embargo, su administración aislada no cubre la insulina basal. Ello se traduce en hiperglucemia preprandial, por lo que debe acompañarse de insulina de acción más prolongada como la NPH en dos o tres dosis diarias<sup>11,12</sup>.

La ventaja de esta combinación de NPH con insulina regular o lispro ha sido confirmada en un reciente trabajo en pacientes con DM tipo 1. Las dosis de insulinas de acción corta eran ajustadas de acuerdo con las glucemias preprandiales, presentando el grupo tratado con lispro cifras menores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) ( $6,34 \geq 0,1$ ) frente al de insulina regular ( $6,71 \geq 0,1$ ;  $p < 0,05$ ) al cabo de un año, además de presentar menos hipoglucemias<sup>13</sup>. En general, los estudios que comparan la insulina lispro frente a la insulina

regular, y que combinan con insulina basal han demostrado: a) una menor hiperglucemia posprandial a las dos horas; b) los niveles de glucemia en ayunas, son similares en ambas formas de tratamiento; c) los valores de HbA1c obtenidos con la insulina lispro son similares a los de la insulina humana regular, aunque en algunos ensayos se hayan descrito cifras algo menores y d) el riesgo de hipoglucemia encontrado con el tratamiento con insulina lispro ha sido menor, en la

mayoría de los estudios, que con la insulina regular, en particular las nocturnas<sup>14</sup>.

La introducción de análogos de acción larga ha facilitado la pauta insulínica intensiva y permite cubrir más fisiológicamente las necesidades de las insulinas basales. El régimen terapéutico de basal y bolos de análogos sí consigue reducciones significativas de la HbA1c y una optimización del control glucémico.

Recientemente, también se ha descrito su utilización en la diabetes pregestacional y en la gestacional, no habiéndose encontrado ninguna anomalía fetal o neonatal, y aunque las cifras de los perfiles de glucemias y de hemoglobina glucosilada alcanzadas han sido similares a la insulina regular, sí parecen haberse registrado eventos hipoglucémicos. No se ha referido la progresión de la retinopatía diabética en mujeres tratadas con el análogo lispro durante el embarazo<sup>15</sup>.

En pacientes con DM tipo 2 y fallo secundario a los hipoglucemiantes orales, la utilización de lispro o de NPH 70/30 más insulina regular, demostró unos resultados similares en cuanto a los perfiles posprandiales y valores de hemoglobina glucosilada<sup>16</sup>. Existen varios trabajos que describen la asociación de lispro con diferentes hipoglucemiantes orales. Así la combinación de lispro con glibenclamida consigue una mayor reducción de la HbA1c ( $2,4 \geq 0,9\%$ ) que el tratamiento de NPH con sulfonilurea ( $1,8 \geq 1,4\%$ ). Sin embargo, la ganancia ponderal fue superior con lispro<sup>17</sup>. La capacidad inmunogénica de la insulina lispro es similar a la desplegada por la insulina humana regular, sin haberse descrito reacciones alérgicas importantes. De hecho, existen trabajos en los que la lispro fue capaz de ser utilizada en pacientes con insulinoresistencia a la insulina regular con producción de anticuerpos<sup>18</sup>. Otros efectos adversos como la lipodistrofia, hipocalcemia, hipersensibilidad local, etc., han sido también similares a otras insulinas.

### Insulina aspart

En este análogo, se sustituye la prolina por ácido aspártico en la posición 28 de la cadena de la insulina. La insulina aspart ha demostrado ser efectiva cuando se administra pre o posprandial, con una farmacocinesia similar a la insulina lispro, (empieza 15 minutos postinyección, pico en 40-50 minutos y duración entre 3-5 horas) en pacientes con DM tipo 1<sup>19</sup>. La absorción de la insulina aspart es más rápida que la de la insulina regular, al igual que es más corto su efecto en comparación con esta.

También al igual que la lispro, la insulina aspart produce mayores disminuciones en la glucemia posprandial que la insulina regular, pero también requiere para un adecuado uso su combinación con una insulina basal humana en dos o más dosis, o bien con un análogo de acción prolongada. Una de las ventajas señaladas para este análogo es la de producir menos hipoglucemias, lo que se ha evidenciado en un reciente estudio multicéntrico con pacientes con DM tipo 1, en los que hubo una disminución de más del 50% en eventos hipoglucémicos severos, en comparación con el grupo con insulina regular<sup>20</sup>. Existe un estudio cruzado, realizado con 24 pacientes con DM tipo 1, en los que la administración de insulina aspart demostró reducir la hiperglucemia posprandial con una potencia similar a la lispro<sup>21</sup>.

En pacientes con DM tipo 2, se ha efectuado un ensayo clínico doble ciego aleatorizado, según el cual la mejoría del control glucémico posprandial con la insulina aspart era similar a la obtenida con la insulina regular administrada 30 minutos antes de la ingesta<sup>22</sup>.

### Insulina glulisina

Es un reciente análogo, obtenido por dos sustituciones en la cadena  $\beta$  de la insulina humana: asparragina por lisina en la posición 3 y lisina por ácido glutámico en la posición 29. Se disocia rápidamente tras su inyección subcutánea, con perfil farmacocinético que simula la liberación endógena fisiológica de insulina tras las comidas y el perfil de las insulinas lispro y aspart<sup>23</sup>.

En un estudio multicéntrico con DM tipo 1, se pudo confirmar que la administración de insulina glulisina, antes o después de las comidas, fue comparable en los controles glucémicos a la insulina regular preprandial. La incidencia de hipoglucemia fue similar, pero hubo una mejoría de la hemoglobina glucosilada en el grupo con glulisina preprandial respecto al grupo con insulina regular<sup>24</sup>. En un estudio con 876 pacientes con DM tipo 2, relativamente bien controlados, la administración de glulisina asociada con NPH consiguió una mayor reducción de los niveles de HbA1c frente a los tratados con insulina regular (- 0,46 frente a 0,30,  $p = 0,002$ )<sup>25</sup>.

## Análogos de acción prolongada o insulinas basales

Las necesidades de cubrir la secreción de insulina basal de una manera más fisiológica han motivado la síntesis de estos análogos. Las insulinas de acción intermedia como la NPH y la lenta tienen una duración de acción inferior a las 24 horas y picos séricos muy variables. La insulina ultralenta, a pesar de presentar una mayor duración de acción y un umbral máximo de actuación, aproximadamente a las 10 horas, no cubre adecuadamente la secreción basal y es menos predecible que los análogos. Tanto la insulina lenta como la ultralenta han sido retiradas en nuestro país.

### Insulina glargina

Se obtiene por técnica de ADN recombinante y resulta de la sustitución en posición A21 del aminoácido asparragina por

glicina, y de la adición de dos moléculas de arginina en el extremo carboxiterminal de la cadena  $\beta$ . Al añadir 2 argininas, se modifica el pH isoeléctrico de 6,7 (humana) a 5,4 (glargina). Es soluble por tanto en soluciones ligeramente ácidas. Se forman microprecipitados tras la inyección de glargina en el pH neutro del tejido subcutáneo. Estos microprecipitados se absorben gradualmente en un tiempo aproximado de 24 horas, lo que retrasa su absorción y prolonga su acción. Sustituyendo una glicina por una asparragina en la posición A21, se consigue, además, la formación de hexámeros más estables y con menor contenido de agua. Esta estabilización de la estructura del hexámero permite una liberación más constante y continua de la insulina. Presenta también una séptima molécula de fenol unida al hexámero de insulina, que aumenta las fuerzas interhexaméricas y contribuye a la estabilización de los cristales. Otra propiedad de la insulina glargina es el contenido de pequeñas cantidades de zinc en su formulación (30 mg/l), necesarias para su cristalización en el tejido subcutáneo, y que favorecen adicionalmente el retraso de su absorción. De esta forma, se consigue una absorción continua de insulina durante 24 horas con sólo una única administración de insulina al día. Sin embargo, como consecuencia del débil efecto de la glargina a las 24 horas, en ocasiones puede ser deseable dividir la insulina en 2 dosis (la mitad al despertarse y la otra mitad al acostarse), consiguiendo una mayor flexibilidad en el estilo de vida. La glargina se inyecta como una solución ácida transparente en el tejido subcutáneo y no puede ser mezclada con ninguna otra forma de insulina ni administrada por vía intravenosa.

En un estudio aleatorizado de 7 meses de duración, comparando la glargina (al acostarse) con la insulina NPH (una o dos inyecciones), asociada a la insulina regular en pacientes con DM tipo 1, se observaron glucemias basales más reducidas con el análogo y una reducción significativa de la frecuencia de hipoglucemias. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los niveles de HbA1c entre ambos grupos<sup>26</sup>. Resultados similares han sido descritos combinando ambos regímenes con lispro en vez de con insulina regular<sup>27</sup>. En pacientes con DM tipo 2 con fallo a los hipoglucemiantes orales, la administración de glargina al acostarse se acompañó de menos hipoglucemias nocturnas y menores picos de glucemia posprandial, en comparación con la NPH<sup>28</sup>.

La sensación de quemazón o dolor en el sitio de inyección de la glargina ha sido el efecto adverso más descrito (3%) y que, en general, no obliga a suspender esta insulina. Por otro lado, un grupo de expertos no encontró ninguna diferencia en la progresión de la retinopatía descrita en diabéticos tipo 2 y la administración glargina y/o NPH. Tampoco se ha podido confirmar que la mayor afinidad de la glargina (más de 6 veces) por el receptor de IGF-1 se exprese en una mayor mitogenicidad<sup>29</sup>.

Dado que, aunque en pocos casos, también se han descrito efectos locales y sistémicos alérgicos con la insulina glargina, no es recomendable utilizarla como alternativa a las otras insulinas convencionales cuando incurran estos fenómenos. Actualmente no se dispone de suficientes datos de seguridad que avalen su indicación en la embarazada diabética y son limitados los estudios respecto a su uso en la insuficiencia renal terminal.

### Insulina detemir

La mayor duración de la acción de la insulina humana se ha conseguido al modificar su estructura a través del acoplamiento de una cadena de ácidos grasos no esterificados a la lisina en posición B29 de la insulina regular y a la omisión de la treonina en posición B30 (Ly[B29]-Nε-tetradecanoyl, des-[B30]). Ligando esta insulina modificada a la albúmina a través de la cadena de ácidos grasos, se consigue retardar su absorción y prolongar su acción. La insulina detemir es soluble a pH neutro. Aunque presenta menor afinidad por el receptor de insulina, su disociación del receptor es más lenta que la insulina humana. Por otra parte, su interacción con el receptor de IGF-1 también es menor, por lo que es menos mitogénica que la insulina humana<sup>30</sup>. La duración de este análogo en sangre es de aproximadamente 20-22 horas, por lo que puede en la mayoría de los casos administrarse dos veces al día. Aunque hay menor experiencia clínica con este análogo que con la glargina, a parte de su perfil farmacodinámico estable, se ha señalado en pacientes con DM tipo 1, que mejora de forma no significativa el control glucémico, pero con una menor incidencia de casos de hipoglucemia y una menor ganancia ponderal frente a la insulina NPH<sup>31</sup>.

En pacientes con DM tipo 2, se han descrito resultados similares en el control glucémico y riesgo de hipoglucemias cuando se ha comparado con NPH, combinadas ambas con insulina aspart<sup>32</sup>. El efecto sobre el peso es otro de los datos notables de esta insulina. Así, tanto en los ensayos realizados en la DM tipo 1 como en la DM tipo 2, la ganancia de peso ha sido mínima (inferior a 1,2 kg) y menor que con la NPH<sup>33</sup>. Estos resultados sugieren su utilidad en los pacientes con sobrepeso u obesidad. En la actualidad se desconoce con precisión el mecanismo por el cual el detemir induce un efecto neutro o menor sobre el peso respecto al resto de las insulinas basales. Se postula un posible origen central. Los efectos adversos descritos más frecuentes con este análogo han sido las cefaleas, mareos y reacciones locales en el sitio de la inyección, de escasa significación clínica.

### Insulinas bifásicas (mezclas)

Asimismo se están introduciendo mezclas de insulinas análogas de acción corta (tabla 2), que intentan conjuntar las necesidades de la insulina de acción corta y la basal en los diabéticos y cubrir los requerimientos prandiales e interprandiales. Existe variabilidad entre ellas en lo referente a su duración, pico y comienzo de acción. Proporcionan un control más efectivo de la glucemia posprandial que las insulinas humanas premezcladas, aunque con una reducción de los valores de HbA1c similar. Se suelen inyectar dos veces al día, predesayuno y precena, aunque en algún caso se han descrito buenos resultados con la adición de otra dosis en la pre-

TABLA 2

#### Perfil de acción de las mezclas de los análogos de insulinas disponibles revisadas

Mezcla	Comienzo de la acción	Pico	Duración del efecto (horas)
BiAsp 30 30% aspártico soluble 70% aspártico protamina	10-20 minutos	1-4 horas	24 horas máximo
Humalog Mix 25 75% insulina lispro protamina 25% insulina lispro	5-15 minutos	30-70 minutos	22 horas máximo
Humalog Mix 50 50% insulina lispro protamina 50% insulina lispro	5-15 minutos	30-70 minutos	22 horas máximo
Insulina NPL Lispro protamina	30 minutos	6 horas	22 horas máximo

comida. Existen varias insulinas prefijadas, entre ellas la lispro 25/75, que contiene un 25% de lispro y un 75% de lispro retardada con protamina (Humalog Mix 25), lispro 50/50 que contiene un 50% de ambas combinaciones (Humalog Mix 50), la insulina bifásica aspart 30/70 con 30% de aspart y 70% de insulina aspart con protamina (Novo Mix 30).

Los ensayos clínicos cruzados de 6 meses de duración, realizados en pacientes con DM tipo 1 y 2, comparando la insulina lispro 25/75 con la insulina humana prefijada 30/70, han señalado, por un lado, una disminución moderada de la glucemia de 2 horas posprandial con la mezcla lispro, y, por otro, una reducción similar de la hemoglobina glucosilada con ambas mezclas<sup>34,35</sup>. La eficacia de la insulina lispro 25/75 ha sido también estudiada en pacientes con DM tipo 2 tratados previamente con glibenclamida con mal control. Aquellos que fueron transferidos a la mezcla de insulina lispro mejoraron significativamente la HbA1c al cabo de 4 meses frente a los que continuaron con el hipoglucemiante oral (-1,14% frente a 0,7%; p = 0,004), con glucemias en ayunas y a las 2 horas posprandial más bajas. Hubo un incremento de peso ligero 1,33 kg en los tratados con insulina lispro frente a una disminución de 0,70 kg en los que recibían glibenclamida<sup>36</sup>. Resultados similares han sido descritos con la BIAsp 70/30 en pacientes con DM tipo 2 mal controlados a pesar del tratamiento con hipoglucemiantes orales en dosis máximas. El objetivo de la HbA1c inferior al 7% se logró en el 76% de los pacientes tratados con insulina premezclada<sup>37</sup>. La combinación de BIAsp 70/30 con rosiglitazona demostró ser una alternativa eficaz y bien tolerada en pacientes mal controlados con monoterapia de sulfonilurea, frente a la asociación de glitazona y glibenclamida. No se observó una mejoría significativa de la hemoglobina glucosilada, aunque sí de la fructosamina, debido al corto período de seguimiento del estudio, y no hubo modificaciones significativas en el peso<sup>38</sup>.

En resumen, las mezclas prefijadas de análogos de insulinas son seguras y efectivas para el control de la DM, sobre todo en la DM tipo 2, comparables a las premezclas de insulina humana, en particular en el control de las glucemias posprandiales, y proporcionan una mayor calidad de vida por la omisión del intervalo de espera entre la inyección y la ingesta. Mientras que los regímenes con insulinas premezcladas

pueden ofrecer la ventaja de un menor número de inyecciones diarias frente a la pauta de basal/bolos de análogos, su adecuada adaptación metabólica a los perfiles glucémicos del paciente suele ser más difícil, de ahí que en los sujetos con DM tipo 1 sea preferible la pauta intensiva basal/bolos.

## Insulinas inhaladas

La investigación en métodos de administración no invasiva subcutánea de la insulina sigue progresando, de manera que se han evaluado opciones no invasivas alternativas, como las vías pulmonar, sublingual, intranasal y oral, en ensayos clínicos. De todas ellas, las pruebas indican que el sistema más viable desde el punto de vista clínico es la administración pulmonar.

Se ha comprobado que el pulmón es un órgano resistente y con autolimpieza, capaz de inhalar 30 mg al día de polvo contaminante durante muchos años sin efectos perjudiciales. Otras ventajas de la vía pulmonar, que determinan que sea una buena elección para la administración de fármacos, consisten en la superficie extensa de los pulmones, la permeabilidad elevada, la escasa cantidad de proteasas, la ausencia de aclaramiento hepático de primer paso y la excelente biodisponibilidad. Además la insulina puede absorberse a través del epitelio alveolar pulmonar sin necesidad de potenciadores de la penetración que conlleven problemas de seguridad a largo plazo.

En la eficacia de la administración de fármacos por vía pulmonar influyen varios factores a tener en cuenta: por un lado, el tamaño, la densidad, la forma y el estado sólido de las partículas del fármaco aerosolizado; por otro, el patrón respiratorio del paciente, en especial el flujo inspiratorio y la profundidad de una inhalación y por último, el depósito, la absorción y el aclaramiento del fármaco en el sistema respiratorio. Para lograr una absorción máxima de la insulina hacia el torrente circulatorio, el tamaño de partículas debe oscilar entre 1 y 3  $\mu$ .

La comprensión y la aplicación de estos principios han permitido el desarrollo de varias tecnologías que utilizan la vía pulmonar. La más avanzada y comercializada en varios países es Exubera®, un novedoso sistema de administración en aerosol de una formulación de insulina en polvo seco. El polvo de la insulina debe aplicarse en dosis reproducibles en la región profunda del pulmón. El uso de un inhalador que actúa de forma independiente de las variaciones del flujo inspiratorio del paciente puede garantizar la administración de dosis uniformes y adecuadas. Para administrar una dosis, se introducen envases alveolados de insulina en polvo (de 1 mg o 3 mg) en el inhalador. La activación del dispositivo comprime el aire atrapado, punciona la parte superior del envase alveolado y libera a continuación el aire a una velocidad extremadamente alta, lo que provoca que el envase alveolado libere las partículas de insulina. El polvo de insulina liberado crea una especie de nube suspendida de micropartículas finas en la cámara de inhalación. Cuando los pacientes inhalan esta nube de insulina a través de la boquilla del inhalador, las partículas de insulina son seguidas por un volumen de aire (el resto de una respiración profunda completa), que desplaza la

insulina hacia la parte profunda del pulmón, lo que maximiza la exposición a los alvéolos y potencia su absorción sistémica. Una única administración de una dosis de 1 o 3 mg aplica el equivalente a unas 3 o 9 UI, respectivamente, de insulina subcutánea. Las ventajas de la formulación de insulina en polvo seco en comparación con la insulina líquida regular inyectable comprenden el mantenimiento de la integridad de composición de la formulación a temperatura ambiente durante al menos 2 años, flexibilidad de dosis por cada inhalación, baja sensibilidad al crecimiento microbiano, ausencia de necesidad de conservantes y eliminación de la ansiedad o fobia de los pacientes relacionada con la inyección al emplear el inhalador. Se necesitan más dosis que con la insulina inyectable.

Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la insulina inhalada pueden variar en función de los sistemas de administración, las maniobras respiratorias y las formulaciones de la insulina. A pesar de estas variables, los estudios han confirmado que la insulina inhalada ofrece ventajas de una administración no invasiva y un perfil de tiempo-acción que reproduce más estrictamente el de la secreción endógena insulínica en respuesta a una comida, con independencia de las variables de formulación. La absorción de la insulina es bifásica, con un pico inicial rápido (similar al de los análogos de acción corta), seguido de un componente de absorción más lento (duración del efecto semejante al de la insulina regular). Sus propiedades determinan que se comporte como una insulina prandial, aplicándose entre 5 y 10 minutos antes de las ingestas.

*La dosis inicial total diaria recomendada (mg) de insulina inhalada se obtiene de multiplicar el peso corporal (kg) x 0,15, dividida en 3 dosis preprandiales.*

El riesgo de hipoglucemia es mayor en pacientes fumadores o que han abandonado el tabaco en los últimos 6 meses. Parece que el tabaco altera la absorción de la insulina inhalada incluso en fumadores pasivos. Las enfermedades respiratorias subyacentes (enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], asma) y el empleo de fármacos  $\beta_2$ -adrenérgicos, alteran la biodisponibilidad de la insulina inhalada. Por otro lado, las infecciones del tracto respiratorio superior o las bronquitis no afectan al control glucémico. Las contraindicaciones al empleo de la insulina inhalada incluyen la hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes, el tabaquismo activo o en los 6 meses previos, el asma grave, no controlado o inestable, y la EPOC grado III o IV (clasificación de Gold).

Los estudios clínicos de insulinas inhaladas indican que la administración pulmonar es bien tolerada, con un grado de seguridad equiparable al de la insulina subcutánea. En cuanto a la seguridad, los pulmones quedan expuestos a una cantidad 2 o 3 veces mayor que un lugar de inyección subcutánea. Aunque sólo se encuentra biodisponible cerca de un tercio de la cantidad calculada de insulina que se deposita en las vías respiratorias de pequeño calibre y los alvéolos. En comparación con la insulina subcutánea que se deposita en concentraciones elevadas en un pequeño volumen, la insulina inhalada se distribuye en una superficie epitelial extremadamente amplia (más de 100 m<sup>2</sup>). Las pruebas de función pulmonar (volumen espiratorio forzado en el primer segun-

do [FEV<sub>1</sub>] y capacidad de difusión del monóxido de carbono [DICO]) se incluyen de forma sistemática como criterios de valoración principal previamente al inicio del tratamiento con insulina inhalada y posteriormente de forma periódica a los 6 meses y anualmente.

Se producen pequeñas reducciones de la función pulmonar del 1-5% del FEV<sub>1</sub> tras el inicio del tratamiento, que son no progresivas, sin importancia clínica y reversibles en la mayoría de los sujetos si se suspende la insulina inhalada.

En cuanto a los efectos adversos, el único clínicamente significativo es la tos que aparece en un 30-40% de los sujetos tratados, según se ha desprendido de los múltiples ensayos clínicos. Es una tos leve-moderada, que acontece entre segundos y minutos después de la inhalación, seca, y no asociada con una alteración de la función pulmonar, disminuyendo con el uso continuado de la insulina. Además, la insulina inhalada se asocia a un incremento en el título de anticuerpos antiinsulina, especialmente en los pacientes con DM tipo 1, que hasta ahora no ha demostrado significación clínica.

Aunque el grado de control de la glucemia y la incidencia de hipoglucemia con insulina inhalada son semejantes a los obtenidos con la insulina subcutánea<sup>39</sup>, la preferencia de los pacientes por la insulina inhalada es mayor. Los estudios de aceptabilidad de los pacientes con Exubera® indican que la disponibilidad del tratamiento con insulina inhalada podría favorecer una aceptación más precoz de la terapia insulínica y, por tanto, a largo plazo ayudar a conseguir una optimización del control glucémico en un mayor número de pacientes<sup>40</sup>. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio de 2 años de duración con Exubera® en diabéticos tipo 1 frente a la insulina subcutánea, confirmando su eficacia mantenida en el control glucémico, ausencia de diferencias significativas en la función respiratoria y un menor aumento de peso<sup>41</sup>. Los efectos adversos descritos fueron tos inmediata tras su administración en los tres primeros meses del tratamiento y marcada formación de anticuerpos anti-insulina, pero sin repercusiones clínicas.

## Fármacos que potencian la acción de la insulina

En la homeostasis de la glucosa intervienen múltiples hormonas, además de la insulina, como son el glucagón, la amilina y los péptidos gastrointestinales o incretinas (el péptido glucagón afín [GLP-1] y el péptido gástrico inhibitorio/péptido insulínico dependiente de glucosa [GIP]). Después de la ingestión del alimento, las incretinas son secretadas por las células L intestinales y desempeñan acciones biológicas en diferentes tejidos diana. Aumentan fisiológicamente la secreción de insulina dependiente de la glucemia después de las comidas y suprimen la secreción de glucagón posprandial. Además, enlentecen el vaciado gástrico. El GLP-1, por su acción a nivel central, reduce la ingesta de alimento al inducir una mayor saciedad de apetito. Secundariamente, las incretinas mejoran la sensibilidad a la insulina. En animales de experimentación, se ha demostrado que el GLP-1 potencia la neogénesis de las células β y la diferenciación de las célu-

las progenitoras e inhibe la apoptosis celular. La respuesta de la íncrctina está en gran parte ausente en pacientes con DM tipo 2, debido a anomalías tanto del GLP-1 como de GIP. La secreción de GLP-1 está reducida y la respuesta de las células β al GLP-1 está deteriorada en los diabéticos. En cambio, las concentraciones de GIP son normales o están ligeramente aumentadas en la DM tipo 2<sup>42</sup>. En cuanto a la amilina o polipéptido amiloide del islote, es un péptido producido por las células β y cosecretado con la insulina y el péptido-C. En pacientes con DM tipo 1 y en las fases avanzadas de la DM tipo 2 se dan niveles disminuidos de amilina consistente con la insulinopenia.

Entre las nuevas clases de fármacos más prometedores para el tratamiento de la DM tipo 2 se encuentran aquellos basados en las incretinas<sup>43</sup>. Los análogos de la amilina se han empleado tanto en la DM tipo 1 como en la tipo 2.

## Fármacos basados en las incretinas

La limitación principal de la aplicación terapéutica del GLP-1 es su vida media corta, menos de 2 minutos, después de su administración intravenosa, debido a su degradación por la enzima dipeptidildipeptidasa-4 (DPP-4). Actualmente hay 2 aproximaciones terapéuticas que han solventado esta limitación, por un lado los análogos de GLP-1 y por otro, los inhibidores de DPP-4.

### Análogos de GLP-1. Exenatide. Liraglutide

En los análogos de GLP-1, la modificación de la secuencia de aminoácidos evita la degradación del péptido, pero retienen el mismo perfil biológico del GLP-1 endógeno. Los fármacos incretín-miméticos incluyen el exenatide, comercializado en algunos países, y el liraglutide. El exenatide es exendin-4 sintético, el cual fue aislado originalmente de las secreciones salivales del reptil Gila monster. Se caracteriza por presentar una similitud química del 53% con el péptido GLP-1, resistir la actividad proteolítica de la DPP-4 y ligarse al receptor de GLP-1 *in vitro* de la célula pancreática, promoviendo su regeneración y diferenciación en el animal de experimentación<sup>44</sup>. La acción farmacológica permanece aproximadamente 6 horas. Después de la administración subcutánea, el exenatide alcanza un pico plasmático a las 2 horas y su vida media es de 2,4 horas, eliminándose predominantemente por filtración glomerular. Este incretín-mimético mejora el control glucémico pre y posprandial a través de la estimulación directa de la secreción de insulina glucosa dependiente y de la restauración de la primera fase de insulosecreción, así como de la supresión de la secreción de glucagón posingesta. Pero en situación de hipoglucemia no favorece la secreción de insulina ni inhibe el glucagón. Además retrasa el vaciamiento gástrico y disminuye la ingesta alimenticia. El exenatide promueve la proliferación de células β y la neogénesis de islotes a partir de células precursoras en modelos animales de diabetes *in vivo* e *in vitro*, resultados que deberán evidenciarse en los seres humanos a largo plazo.

Desde el punto de vista clínico, el exenatide está indicado en el tratamiento de pacientes con DM tipo 2, inadecua-

damente controlados con hipoglucemiantes orales. Se ha publicado un estudio aleatorizado, comparando la administración subcutánea de exenatide con la insulina glargina, combinadas con metformina y sulfonilurea. En el grupo tratado con exenatide se obtuvo un mejor control glucémico posprandial, una menor tasa de hipoglucemias nocturnas y una pérdida de peso significativa, pero entre los efectos secundarios predominaron especialmente las náuseas, que obligaron a retirarse del estudio a casi un 10% de los pacientes. No está indicado en pacientes con insuficiencia renal, debido a una disminución marcada del aclaramiento renal del fármaco. Se está estudiando una formulación de exenatide LAR de efecto sostenido y retardado.

El liraglutide es una combinación del análogo de GLP-1 humano ligado a un ácido graso, que a su vez se une a la albúmina intersticial en el lugar de inyección. Se libera lentamente del complejo formado con la albúmina y se absorbe a la circulación. El complejo GLP-1-albúmina tiene un perfil farmacocinético favorable porque es resistente al metabolismo de la DPP-4, retrasa su absorción y reduce el aclaramiento renal. La vida media del liraglutide es de 12 horas, por lo que se administra en una sola dosis. Actualmente sigue en investigación clínica.

#### Inhibidores de la DPP-4. Gliptinas

Los inhibidores de la DPP-4 o gliptinas constituyen un enfoque alternativo al inhibir la actividad enzimática de la DPP-4, potenciando el GLP-1 y el GIP endógenos. La sitagliptina y la vildagliptina son ejemplos de este nuevo arsenal terapéutico en la DM tipo 2. A diferencia de los análogos de incretinas, las gliptinas se administran por vía oral en una sola dosis, se asocian a menos efectos adversos gastrointestinales, se acompañan de una menor tasa de hipoglucemias, tienen un efecto neutro sobre el peso y estos fármacos actúan sobre múltiples dianas o sustratos hormonales. Ambas gliptinas han sido utilizadas en el tratamiento de pacientes con DM tipo 2 con inadecuado control metabólico, en monoterapia o en combinación con otros agentes orales, como la metformina y la rosiglitazona, obteniéndose reducciones del 0,6% de HbA1c y de la glucemia en ayunas. Aunque los efectos secundarios gastrointestinales fueron ligeramente superiores al grupo control<sup>45</sup>.

#### Análogos de la amilina. Pramlintide

El pramlintide es el primer análogo de la amilina que interviene en el metabolismo de la glucosa a través de la liberación de la secreción de insulina endógena dependiente y la inhibición de la secreción de glucagón posprandial. Enlentece el vaciado gástrico y retrasa la absorción de hidratos de carbono en el tracto gastrointestinal. La mayor reducción de la glucemia se consigue por su efecto posprandial. Además disminuye la neoglucogénesis hepática. El pramlintide actúa a través de mecanismos centrales favoreciendo la saciedad y contribuyendo a la pérdida de peso. Entre sus efectos adversos, destacan las náuseas dosis dependientes, el dolor abdominal, el cansancio y la hipoglucemia.

TABLA 3  
Objetivos en el control de la diabetes

Parámetro	Normal	ADA	IDF
Glucosa plasmática (mg/dl)			
Preprandial	< 110	90-130	< 110
Posprandial	< 140	< 180	< 135
HbA1c%	< 6,0	< 7,0	< 6,5

ADA: American Diabetes Association; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IDF: International Diabetes Federation.

Ha sido aprobado en pacientes con DM tipo 1 y DM tipo 2 tratados con insulina y con mal control glucémico, siendo necesaria la administración parenteral separada de la insulina preprandial. En pacientes con DM tipo 1, su administración subcutánea (30-60 µg), antes de las comidas, consiguió que se doblara el número de pacientes con valores de HbA1c inferiores al 7%, respecto al grupo placebo, sin necesidad de incrementar la dosis de insulina. En los DM tipo 2 con sobrepeso u obesidad, la adición de 120 µg de pramlintide al tratamiento con insulina con o sin hipoglucemiantes orales mejoró el control metabólico, acompañado de una disminución del peso corporal<sup>46</sup>.

### Aplicaciones prácticas de la insulino terapia con análogos

Los objetivos para el tratamiento de esta enfermedad incluyen no sólo el control de la glucemia, sino también, sobre todo en la DM tipo 2, el de la tensión arterial y los lípidos, además de los factores de riesgo. Los valores de HbA1c y de glucemias, que se aceptan para este objetivo, se exponen en la tabla 3 de acuerdo con los diferentes criterios aceptados<sup>47,48</sup>. Hay que señalar que el número de pacientes que cumplen con niveles de HbA1c inferiores al 7% es muy bajo, estimándose en la revisión del NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) en EE. UU., que comprendía los años 1999-2000, en tan sólo un 37%, habiéndose descrito cifras semejantes en otras regiones<sup>49</sup>. Se acepta que, además de los pacientes con DM tipo 1, son tributarios de una pauta intensiva de insulina los pacientes con DM tipo 2, inadecuadamente controlados, a pesar de tomar hipoglucemiantes en dosis máximas en monoterapia o combinados con insulina, de terapia convencional de insulina y en la planificación de un embarazo en las pacientes diabéticas y en la gestación.

### Diabetes mellitus tipo 1

La mayoría de los pacientes con DM tipo 1 van a necesitar una dosis de 0,5 a 0,7 U por kg de peso de insulina para cubrir las necesidades diarias, que van a tener que repartirse en múltiples inyecciones para reproducir el patrón fisiológico de la insulina. Un esquema práctico en el empleo de los análogos es repartir la mitad de la dosis total en forma de análogos de acción prolongada como insulina basal (glargina o detemir) y la otra mitad, como bolos preprandiales de análogos de acción corta, con el 15-20% en el desayuno, el 15-25% en



TABLA 4

**Esquema para aumentar semanalmente la dosis de insulina, empezando con 8-10 unidades de insulina basal al acostarse**

La mayoría de las glucemias en ayuno de autocontrol (mg/dl)	Aumentar la dosis de insulina (U/diarias)
Superior o igual a 180	8
Superior o igual a 140 - inferior a 180	6
Superior o igual a 120 - inferior a 140	4
100-120	2

la comida y el 10-15% en la cena (insulina lispro, aspart, glulisina).

## Diabetes mellitus tipo 2

En los pacientes con DM tipo 2, mal controlados con niveles de HbA1c superior al 7% a pesar del tratamiento con hipoglucemiantes orales, se puede empezar por la adición de insulina basal al acostarse, manteniendo los hipoglucemiantes orales durante el día. *La insulina basal puede iniciarse con 0,1 U por kg de peso, o bien con 8-10 U.* En los pacientes obesos, puede ser necesario elevar las dosis a 0,4-0,6 unidades por kg de peso y día. La dosis del análogo basal puede aumentarse en dos unidades por cada 20 mg/dl de glucemia en ayunas que superen los 100 mg/dl, esperando 3-4 días para hacer los ajustes (tabla 4).

Para ello, pueden utilizarse los análogos de acción larga, como la glargina o el detemir, que se caracterizan por una menor frecuencia de hipoglucemias, especialmente en el período nocturno, en relación a la insulina humana NPH. La pauta convencional de terapia insulínica de NPH consiste en repartir la dosis total en 2 dosis: dos terceras partes por la mañana y una tercera parte en la cena o al acostarse. Los análogos de insulina premezclados se suelen administrar también en 2 dosis, antes del desayuno y antes de la cena. Se estima que cerca del 40% de los pacientes tratados con estas aproximaciones terapéuticas no alcanzan los objetivos recomendados por las guías de actuación, debido a la persistencia de las hiperglucemias posprandiales, lo que obliga a asociar insulinas de acción corta antes de cada comida. En este sentido, es conveniente administrar cerca de la mitad de la dosis total como insulina basal (glargina o detemir) y el otro 50% de la dosis con bolos preprandiales de acción corta. Habitualmente al iniciar la terapia insulínica convencional o intensiva con pauta basal/bolos se suspenden los secretagogos insulínicos, pero se mantienen los fármacos sensibilizadores como biguanida o glitazonas. Otros autores, en caso de glucemias posprandiales elevadas, utilizan combinaciones premezcladas de insulina.

En conclusión, la DM tipo 1 y en particular la DM tipo 2 es una enfermedad progresiva en algunos pacientes, con proporciones epidémicas y que requiere un control adecuado para mantener el control glucémico. En la DM tipo 1 la insulino terapia de inicio es obligatoria, mientras que en la DM tipo 2 el deterioro progresivo de la función de la célula beta puede hacer aconsejable administrar insulina. En la actualidad, disponemos de análogos de insulina de acción corta, prolongada y premezclados, con perfiles de acción más si-

milares a la secreción endógena del sujeto normal, que pueden facilitar este mejor tratamiento y por tanto la prevención de las complicaciones tardías. Los nuevos fármacos, incretinas, pueden colaborar en este sentido, y necesitaremos ensayos aleatorizados a más largo plazo para esta valoración.

## Tratamiento con bomba de insulina o infusión subcutánea continua de insulina

La búsqueda de pautas de insulina óptimas ha motivado el desarrollo de tecnologías como el tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) o bombas de insulina, las cuales fueron introducidas a finales de 1970. Sin embargo, su utilización se ha ido generalizando en todo el mundo en los últimos 15 años<sup>50</sup>. Los ISCI son unos dispositivos de pequeño tamaño que suministran insulina de una forma continua a nivel del tejido subcutáneo, simulando la liberación endógena o sustitución fisiológica de insulina. Permiten una mayor flexibilidad en el manejo diario de la diabetes y una optimización del control glucémico, minimizando el número y riesgo de las hipoglucemias. El DCCT demostró que la terapia intensiva con múltiples dosis de insulina (MDI) en la DM tipo 1 era notablemente más eficaz que el tratamiento convencional con 2 dosis, al conseguir una reducción significativa de los valores de HbA1c y, como consecuencia de ello, un menor desarrollo y progresión de las complicaciones microvasculares en un 50%<sup>51</sup>. Dentro del grupo de pacientes con terapia intensificada se incluía un subgrupo tratado con ISCI, observándose en estos diabéticos niveles de HbA1c 0,5% inferiores frente a la pauta de MDI. A pesar de la mejoría del grado de control metabólico, los pacientes tratados con ISCI padecieron un mayor número de hipoglucemias severas y de cetoacidosis frente al subgrupo de comparación. A diferencia de las observaciones entre el ISCI y las MDI del estudio DCCT, se han publicado recientemente 2 meta-análisis que demuestran una mayor eficacia en cuanto a reducción de la HbA1c (0,5-0,9%), menor tasa de hipoglucemias, menor frecuencia de cetoacidosis y de requerimientos insulínicos, y una mejor calidad de vida en los pacientes tratados con ISCI<sup>52,53</sup>. Actualmente no hay evidencia que permita valorar si estas diferencias en la HbA1c repercuten en la aparición o evolución de las complicaciones crónicas, si bien estudios de coste-efectividad, empleando modelos matemáticos, aseguran que un descenso del 0,5% de la HbA1c mantenido durante 10 años supone un 5% menos de riesgo de desarrollar retinopatía<sup>54</sup>. En cuanto a la valoración de la calidad de vida de los pacientes tratados con infusores, los trabajos publicados al respecto han observado una mejoría significativa en aspectos relacionados con el grado de satisfacción, impacto y cambios en el estilo de vida.

Las bombas de insulina se conectan en el organismo mediante un catéter que se ensambla a una aguja de teflón, que deberá cambiarse cada 3 días. Generalmente se emplean los análogos de insulina de acción corta en los infusores debido a su perfil farmacocinético más favorable para esta terapia.

Las ISCI permiten suministrar la insulina de 2 formas, una conocida como línea o tasa basal, cuyo objetivo es cubrir las necesidades de insulina que controlan la producción en-

dógena de glucosa (período nocturno y fases interprandiales), y los bolos de insulina, que actúan sobre las excursiones glucémicas posprandiales. Habitualmente la mayoría de los pacientes necesitan más de una línea basal para reflejar un patrón más fisiológico. Las tasas basales se programan adecuándolas a los requerimientos insulínicos individuales y se modifican según los perfiles glucémicos. Los bolos se administran inmediatamente antes de las comidas y las dosis dependerán de la glucemia preprandial y de la cantidad de hidratos de carbono de la ingesta. Los bolos no pueden programarse en el tiempo.

Los algoritmos iniciales de programación de los infusores están bien estandarizados, recomendándose calcular la dosis total de insulina a partir del total de insulina que el paciente utiliza en la pauta de MDI, restando un 20-30%. Del total de la insulina resultante se destina a la tasa basal un 40-50% y el resto es repartido entre los diferentes bolos. La cantidad de insulina por una ración de hidratos de carbono varía en función del tipo de ingesta: la mayor dosis suele ser la del desayuno y oscila entre 1,5-3 UI, en el almuerzo entre 0,75-1,5 y en la cena entre 1-2 UI. Estos cálculos son aproximativos y deberán individualizarse y ajustarse según los perfiles glucémicos. Inicialmente conviene utilizar una línea basal única o máximo 2 (nocturna y diurna), aunque hay autores que preconizan pautar desde el principio varias tasas basales. En función de los eventos que puedan suceder los siguientes días (hipoglucemia, actividad física, fenómeno del alba o fenómeno del amanecer, cambios en las raciones de hidratos de carbono u otras situaciones intercurrentes) y de los controles glucémicos, se modificará la pauta hasta conseguir una programación definitiva.

Para asegurar el éxito del tratamiento con ISCI es fundamental una adecuada selección de pacientes, así como una información real de las posibilidades y limitaciones que tienen los infusores<sup>55</sup>. Las indicaciones establecidas para la terapia con infusores incluyen pacientes con mal control glucémico a pesar de las MDI y que deseen mejorarlo, gestación y su planificación, deseo de una mayor flexibilidad en las comidas, actividad física y horarios de trabajo variables, hipoglucemias asintomáticas, recurrentes o impredecibles, fenómeno de alba acusado, extrema sensibilidad a la insulina, complicaciones crónicas precoces y repetidas hospitalizaciones por descompensaciones agudas. La resistencia insulínica, según algunos autores, debería incluirse también como indicación.

Es imprescindible antes de iniciar el tratamiento con ISCI que el paciente participe en un programa específico de educación terapéutica. La implicación por parte del paciente en el manejo de esta terapia es fundamental, mediante la automonitorización glucémica (4-6 glucemias capilares al día) y el autoajuste insulínico, tanto de las líneas basales como de los bolos. Con ello se garantiza una optimización del control metabólico y se minimizan los riesgos asociados al ISCI.

Entre las complicaciones que pueden surgir con las bombas de insulina<sup>50</sup>, destaca la mayor facilidad para desarrollar cetoacidosis, a pesar de que su frecuencia es menor. La causa radica en la forma de administración de la insulina, ya que no se produce un depósito subcutáneo con los infusores, a diferencia de los tratamientos convencionales. Ante cual-

quier problema de perfusión, como la desconexión de la aguja o la presencia de aire en el sistema de infusión entre otros, el paciente no recibe nada de insulina. El hecho de llevar un catéter subcutáneo favorece las infecciones cutáneas, sobre todo si no se cumplen las recomendaciones de asepsia y cambio de catéter cada 2-3 días. Otro efecto indeseable es el incremento ponderal relacionado con la mejoría del control metabólico.

Un inconveniente no desdeñable que presenta la terapia con ISCI es el coste, que es considerablemente superior a los tratamientos con MDI. Existen estudios de coste-efectividad a corto plazo que han demostrado que si con las bombas de insulina se evitaban más de 2 hipoglucemias graves con ingreso hospitalario al año, el empleo de ISCI sería más rentable que el tratamiento con MDI<sup>54</sup>. Los escasos estudios a largo plazo no han podido demostrar que la utilización de ISCI sea más rentable que las MDI, de ahí que sea imperativa una adecuada selección del paciente.

Las bombas de insulina representan una clara alternativa al tratamiento de la DM tipo 1 (y en casos concretos de DM tipo 2) cuando las terapias convencionales mediante MDI no consiguen los objetivos básicos de control metabólico en el tratamiento<sup>55</sup>.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis  
 ✓ Ensayo clínico controlado  
 ✓ Epidemiología

1. The Diabetes control and complications trial Research Group. The absence of a glycaemic threshold for the development of long term complications. *Diabetes*. 1996;45:1289-98.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J*. 2000;321:405-12.
3. ● Vajo Z, Fawcett J, Duckworth WC. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogs. *Endocrine Reviews*. 2001;22:706-17.
4. Kolendorf K, Bojsen J, Deckert T. Clinical factors influencing the absorption of I251-NOH insulin in diabetic patients. *Horm Metab Res*. 1983;15:274-8.
5. Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, Boelum BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedron (NPH) insulin in pens. *Lancet*. 1999;354:307-35.
6. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR. [Lys (B28)Pro (B29)] human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes*. 1994;43:396-402.
7. Sliker LJ, Brooke GS, DiMarchi RD, Flora DB, Green LK, Hoffman JA, et al. Modifications in the B10 and B26-30 regions of the B chain of human insulin alter affinity for the human IGF 1 receptor more than the insulin receptor. *Diabetologia*. 1997;40Suppl2:S54-61.
8. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000;49:999-2005.
9. Recasens M, Aguilera E, Moriñigo R, Casamitjana R, Nocoletti F, Gomis R, et al. Insulin lispro is as effective as regular insulin in optimising metabolic control and preserving beta cell function at onset of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;60:153-9.
10. Andersen Jr JH, Brunelle RL, Koivisto V, Pflutzner A, Trautmann ME, Vignati I, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia an frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes*. 1997;46:265-70.
11. Garg SK, Anderson JH, Pery SV, Mackenzie T, Keith P, Jennings MK, et al. Long term efficacy of Humalog in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999;16:384-7.

12. Hanaire Broutin H, Melki V, Tauber JP. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment. *Diabetes Care.* 2000;23:1232-5.
13. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P, et al. Long term intensive treatment of type 1 diabetes with the short acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care.* 1999;22:468-77.
14. ● **Simpson D, McCormack PL, Keating GM, Lyseng Williamson KA. Insulin Lispro. A review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs.* 2007;67:407-34.**
15. Jovanic L. Retinopathy risks: What is responsible. Hormones, hyperglycemia or Humalog? *Diabetes Care.* 1999;22:846-8.
16. Bastyr EJ, Zagar A, Graf CJ, et al. Insulin lispro (LP) versus humulin 70/30 following secondary oral agent failure in primary care. *Diabetes.* 2000;49Suppl1:A97.
17. Bastyr EJ 3rd, Stuart CA, Brodows RG, Schwartz RG, Graf CJ, Zagar A, et al. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose may be superior for lowering HbA1c. IOEZ Study Group. *Diabetes Care.* 2000;21:1236-41.
18. Ross SA, Zimman B, Campos RV, Strack T, Canadian Lispro Study Group. A comparative study of insulin lispro and human regular insulin in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure of oral hypoglycemic agents. *Clin Invest Med.* 2001;24:292-8.
19. Chapman TM, Noble S, Goa KL. Insulin aspart. A review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2002;62:1945-81.
20. Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double blind crossover trial in type 1 diabetic patients. UK Insulin aspart Study Group. *Diabetes Care.* 1998;21:1904-9.
21. Plank J, Wutte A, Goertzer E, et al. A direct comparison of insulin analogs aspart and lispro in type 1 diabetic patients. *Diabetes.* 2002; 51Suppl2:A52.
22. Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L, Birkeland K, Dejgaard A, Hanssen KF, et al. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol.* 2000;37:41-6.
23. Garg SK, Ellis SI, Ulrich H. Insulin lysine: a new rapid acting insulin analogue for the treatment of diabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2005;6:643-51.
24. Garg S, Rosenstock J, Ways K. Optimized basal bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with basal insulin glargine. *Endocr Pract.* 2005;11:11-7.
25. Dailey G, Rosenstock J, Moes R, Ways K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:2363-8.
26. Ratner RE, Hirsch IB, Nefing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U. S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes: *Diabetes Care.* 2000;23:639-43.
27. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Hallé HP, Donley D, Mecca T. A 16 week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1666-71.
28. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M for the HOE 901/3002 Study Group: 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;23:1130-6.
29. ● **Buse J. Insulin analogues. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes.* 2001;8:95-100.**
30. Soran H, Younis N. Insulin detemir: a new basal insulin analogue. *Diabetes Obes Metabol.* 2006;8:26-30.
31. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endhal L, Heinemann L, Draeger E. Lower within subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004;53:1614-20.
32. Haak T, Tiengo A, Walshaus W, Draeger E. Treatment with insulin detemir is associated with predictable fasting blood glucose levels and favorable weight development in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52Suppl1:A120.
33. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P. Home P on behalf of the Levemir Treatment to Target Study Group. A 26 week randomized parallel treat to target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose lowering drugs in insulin naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29:1269-74.
34. Roach P, Trautmann M, Arora V, Sun B, Anderson JH Jr. et al. Improved postprandial blood glucose control and reduced nocturnal hypoglycemia during treatment with two novel insulin lispro-protamine formulations, insulin lispro mix25 and insulin lispro mix50. Mix50 Study Group. *Clin Ther.* 1999;21:423-34.
35. ● **Garber AJ. Premixed insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus. *Drugs.* 2006;66:31-49.**
36. Roach P, Koledova E, Metcalfe S, Hultman C, Milicevic Z, Romania/Russia Mix25 Study Group. Glycemic control with Humalog Mix25 in type 2 diabetes inadequately controlled with glyburide. *Clin Ther.* 2001;23:1732-44.
37. Jain R, Allen E, Wahl T, et al. Efficacy of biphasic insulin aspart 70/30 in patients with T2DM not achieving glycemic target on OADs with/without basal insulin therapy. *Diabetes.* 2005;54Suppl1: A69.
38. Raz I, Mouritzen U, Vaz J, Hershkovitz T, Wainstein J, Harman-Boehm I. Addition of biphasic insulin aspart 30 to rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus that is poorly controlled with glibenclamide monotherapy. *Clint Ther.* 2003;25:3109-23.
39. ● **Royle P, Waugh N, McAuley L, et al. Inhaled insulin in diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD003890.**
40. Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *Int J Obes Relat Metab Disor.* 2002;26Suppl3:S18-24.
41. Rosenstock J, Foyt H, Klioze S, Ogawa M, St Aubin L, Duggan W. Inhaled human insulin therapy shows sustained efficacy and is well tolerated over a 2 year period with type 2 diabetes. Program and abstract of the American Diabetes Association 66<sup>th</sup> Scientific Sessions; June 9-13, 2006; Washington Dc. Abstract 109-OR.
42. Triplitt C, Wright A, Chiquette E. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: potential new therapies for type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2006;26:360-74.
43. Holst JJ. Therapy of type 2 diabetes mellitus based on the actions of glucagon like peptide 1. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18:430-41.
44. Stoffers DA, Desai BM, DeLeon DD, Simmons RA. Neonatal extendin-4 prevents the development of diabetes in the intrauterine growth retarded rat. *Diabetes.* 2003;52:734-9.
45. Ahrén B, Gomis R, Standl E, Mills D, Scheizer A. Twelve and 52 week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:2874.
46. Hollander P, Maggs DG, Ruggles JA, Fineman M, Shen L, Kolterman OG, et al. Effect of pramlintide on weight in overweight and obese insulin-treated type 2 diabetes patients. *Obes Res.* 2004;12:661-7.
47. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (Clinical Practice Recommendations 2006). *Diabetes Care.* 2006;29 Suppl1:S4-42.
48. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus of the European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med.* 1999; 16:716-30.
49. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA.* 2004; 291:335-42.
50. Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch Intern Med.* 2001;161:2293-300.
51. DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): 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;329:977-86.
52. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2002;324(7339):705.
53. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2003;26:1079-87.
54. Scuffnam P, Carr L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. *Diabet Med.* 2003;20:586-93.
55. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:593-8.