



## Medicamentos análogos de la insulina

Paul Frenk Baron,\* Miguel Escalante-Pulido\*\*

### RESUMEN

La mayor parte de los estudios ha demostrado que los pacientes con buen control glucémico disminuyen el padecimiento y la evolución de las retinopatías, nefropatías y neuropatías ocasionadas por la diabetes. La finalidad de los análogos de la insulina es controlar las concentraciones séricas de glucosa (hipoglucemia o hiperglucemia). Estos sustituyen ciertos aminoácidos en las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de la molécula de insulina que les confieren propiedades farmacodinámicas específicas, como: replicar el perfil más fisiológico de la insulina humana, mejorar el control glucémico y la calidad de vida de los pacientes. Esta revisión menciona las alternativas actuales relacionadas con los análogos de la insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, análogos de la insulina, farmacocinética, farmacodinámica.

### ABSTRACT

Most of studies has demonstrated that patients with good glycemic control reduce retinopathies and its progression, and nephropathies and neuropathies due to diabetes. The aim of insulin analogues is to control hypoglycemic and hyperglycemic levels. These analogues replace certain aminoacids at  $\alpha$  and  $\beta$  chains of insulin molecule, which gives it specific pharmacodynamic properties as: replication of most physiological profile of human insulin, and improving of glycemic control and patients quality of life. This revision deals with current alternatives related to insulin analogues on diabetes mellitus treatment.

**Key words:** diabetes mellitus, insulin analogues, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

**E**n el año 1920 se descubrió la insulina; desde entonces su desarrollo y evolución han sido constantes para mejorar la calidad de vida de los pacientes y retrasar las complicaciones producidas por la diabetes tipo 1.<sup>1-4</sup>

Algunos estudios demuestran que los pacientes con buen control glucémico (determinado mediante la HbA<sub>1c</sub>) disminuyen el padecimiento y la evolución de las retinopatías, nefropatías y neuropatías ocasionadas por la diabetes.<sup>2,5</sup> El propósito de los tratamientos es controlar las concentraciones séricas de glucosa, en los límites más cercanos a lo normal, con el menor riesgo de producir episodios hipoglucémicos.<sup>6,7</sup>

### ESTRUCTURA Y FARMACOCINÉTICA

Después de sintetizarse en las células de Langerhans, la pre-proinsulina se convierte en proinsulina, un polipéptido de 86 aminoácidos. Los puentes disulfuro que unen a las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  se forman en el retículo endoplásmico y el segmento peptídico que conecta dichas cadenas se denomina péptido C. Entre 90 y 97% del producto liberado por las células  $\beta$  es insulina, cantidades equimolares son péptido C y el resto, proinsulina.<sup>2,8</sup>

La insulina tiene una vida media corta e inicialmente se administró por vía subcutánea antes de cada alimento. Esta desventaja implicó varios estudios para prolongar su tiempo de acción y adicionar otras sustancias a la fórmula original (lecitinas, suspensiones de aceite y, posteriormente, protamina [NPH] y cinc), con el propósito de retrasar su absorción desde el sitio de la inyección.<sup>1</sup>

Desde sus inicios, la insulina se extrajo y purificó del páncreas de los cerdos y las vacas. En el año 1979 se obtuvo la insulina humana, con el advenimiento de la ingeniería genética. Primero se agregó el gen humano de la insulina a una cepa especial de

\* Médico internista, Hospital Mocel.

\*\* Endocrinólogo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco.

Correspondencia: Dr. Paul Frenk Baron. Ignacio Esteva núm. 107-204, colonia San Miguel Chapultepec, CP 11850, México, DF.  
Recibido: febrero, 2007. Aceptado: mayo, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

*Escherichia coli*; después se sustituyó la treonina por alanina, en la posición 30 terminal de la cadena  $\beta$  de la molécula porcina. Con estos procesos se obtuvieron los nuevos análogos de la insulina, cuya principal característica se relaciona con diversos modos de absorción. Estas insulinas modificadas resultan de cambios en las proteínas originales (sustitución o adición de residuos de aminoácidos o por la unión a otras moléculas) que alteran su velocidad y periodo de acción con mayor selectividad en órganos específicos. Una modalidad de administración de la insulina es la vía inhalada.<sup>6</sup>

Estos nuevos análogos buscan reproducir, lo más exactamente posible, la secreción normal de la insulina por el páncreas, según su modo de acción (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Clasificación de los análogos de la insulina

Tipos	Ejemplos
Acción ultrarrápida	lispro, aspart, glulisina
Acción intermedia	lispro protamina (NPL)
Larga acción	Glargina, Detemir
Pre-mezclas	
Insulina lispro protamina/insulina lispro	75/25, 50/50
Insulina lispro protamina/insulina aspart	70/30

A continuación se mencionan los análogos de insulina aprobados por la FDA:

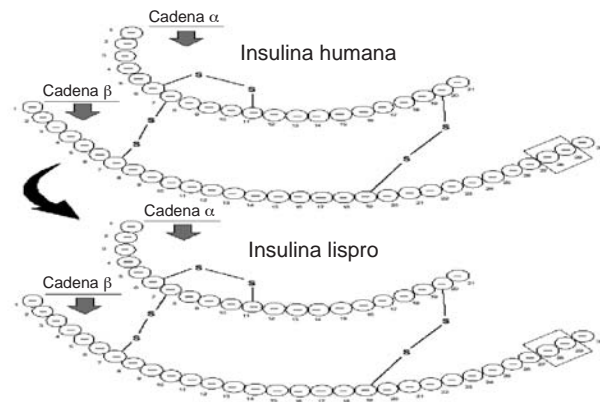
- Insulina lispro (Humalog®, Eli Lilly)
- Insulina aspart (Novo Nordisk)
- Insulina 75/25 (Humalog®, Eli Lilly)
- Insulina 70/30 (Novo Nordisk)
- Insulina glargina (Sanofi Aventis)
- Insulina detemir (Novo Nordisk)

## INSULINAS DE ACCIÓN ULTRARRÁPIDA O ULTRACORTA

Estos análogos tienen periodos de acción rápida y más corta, pues su pico de acción es más alto y potente que la insulina fisiológica. Las insulinas lispro y aspart pertenecen a este grupo; ambas simulan, fisiológicamente, la primera fase de secreción insulínica (en pacientes sanos) en respuesta al alimento.<sup>6</sup>

### Insulina lispro (Lys B28, Prol B29)

Esta variante (Humalog, Eli Lilly) invierte la secuencia de los aminoácidos lisina y prolina en la posición 28 y 29 de la cadena  $\beta$  (figura 1). Dicho cambio produce que la insulina se absorba más rápido que la molécula original, por lo que disminuye la hiperglucemia posprandial más rápida y eficazmente, y proporciona mejor control metabólico. La insulina lispro se obtuvo mediante la cepa de *Escherichia coli* no patógena (modificada), por la adición del gen de lispro.<sup>6</sup>



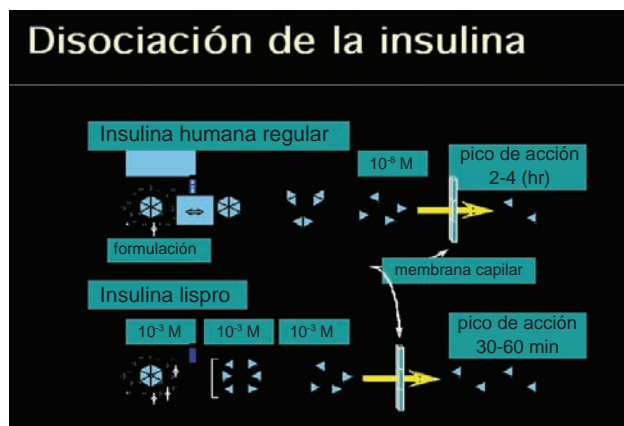
**Figura 1.** Secuencia y remplazo de aminoácidos de la insulina lispro.

En condiciones fisiológicas normales, la autodisociación de la insulina (en las células  $\beta$  del páncreas) facilita el transporte de la proinsulina, además de la conversión y el almacenamiento intracelular de los microcristales de insulina.

¿Cuáles son las ventajas farmacodinámicas de la insulina lispro, en comparación con la insulina fisiológica? La sustitución de los aminoácidos prolina y lisina, en las posiciones 28 y 29, disminuye la dimerización con menor interacción entre las cadenas  $\beta$ ; esto reduce la formación de hexámeros después de inyectarse por vía subcutánea. Cuando lispro y aspart se inyectan en el tejido celular subcutáneo, los hexámeros se disocian instantáneamente en monómeros, en comparación con la insulina fisiológica, que forma nuevos hexámeros (figura 2). El tiempo de acción de la insulina lispro es de 30 a 50 minutos y el de la insulina fisiológica, de dos a cuatro horas.

### Farmacocinética

La insulina lispro se absorbe rápidamente y genera un pico más alto y de menor duración. Esta respuesta ele-



**Figura 2.** Mecanismo de disociación de la insulina.

va la glucosa después de consumir alimentos y mejora su control posprandial. Después de inyectarse por vía subcutánea, las concentraciones de insulina tienen su pico de acción una hora después y desaparece cuatro horas más tarde. El efecto es similar cuando se inyecta por vía intramuscular; por lo tanto, no se modifica la absorción o el efecto metabólico. Se recomienda inyectarse luego que el paciente ingirió alimentos o incluso después de terminarlos.

Desde el punto de vista farmacodinámico, el análogo lispro y la insulina regular no tienen diferencias cuando se administran por vía intravenosa. La insulina lispro tiene afinidad por el receptor IGF-1 mayor a 50%.<sup>6,9</sup>

La velocidad de absorción de lispro depende del sitio y la vía de administración. Aún se observa mayor tiempo de acción cuando se inyecta en el deltoides y el área femoral, en comparación con su aplicación en el abdomen.

También está demostrado que la insulina lispro corrige la hipoglucemia y la hiperglucemia incidentales.<sup>6</sup> Otra ventaja de lispro es su fácil adaptación al estilo de vida de los pacientes, pues la cantidad de unidades que deben administrarse se modifica con la ingestión o el contenido de carbohidratos en la comida.<sup>10,11</sup>

#### Inocuidad

Un metanálisis demostró que la inocuidad de lispro fue similar al de la insulina fisiológica. Varios estudios comprobaron que lispro tiene débil inmunogenicidad.<sup>6,12</sup>

Un caso de resistencia a la insulina humana fisiológica mejoró con la aplicación de lispro.<sup>6</sup> Los episodios

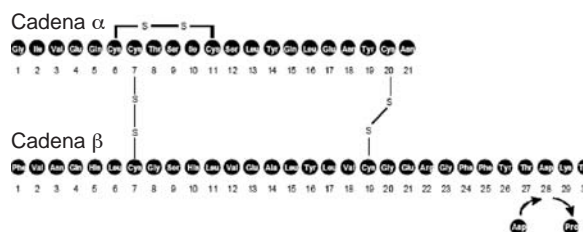
hipoglucémicos son menores con la administración de este análogo.<sup>6,13,14</sup> Se recomienda la administración posprandial de lispro en los casos en que sea difícil pronosticar la cantidad y calidad de alimentos que ingiere el paciente. La combinación de lispro con dosis múltiples de protamina (tres dosis) disminuye la hipoglucemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

#### Embarazo

La relación entre inocuidad y administración de insulina lispro no tiene diferencias cuando se aplica en las pacientes diabéticas durante el embarazo. Tampoco se han encontrado efectos adversos (vasculares, metabólicos o inmunológicos) en la madre o el feto, o algún indicio en la evolución de las retinopatías.<sup>6,10,15-18</sup>

#### Insulina aspart (ASP B 28)

Este análogo reemplaza la prolina por el ácido aspártico, cuya carga es negativa, en la posición 28 de la cadena  $\beta$  insulínica (figura 3).



**Figura 3.** Secuencia y remplazo de aminoácidos de la insulina aspart.

Las propiedades farmacológicas de la insulina aspart son similares a las de lispro: después de su aplicación ocurre una rápida disociación a monómeros y dímeros;<sup>10,19</sup> su absorción subcutánea es muy eficaz y el perfil fisiológico es semejante a la primera fase de secreción de la insulina.<sup>19-21</sup>

A diferencia de la insulina lispro, este análogo se obtiene del *Sacharomyces cerevisiae*.<sup>6,22</sup>

#### Farmacocinética

Varios estudios demuestran que la absorción en pacientes sanos es más rápida (dos a tres veces) que una dosis de insulina humana regular.<sup>2,23</sup>

Su acción comienza 15 minutos después de inyectarse, el pico máximo es entre los 40 y 50 minutos, y

el periodo de acción dura cuatro a seis horas.<sup>6,24</sup> En un estudio de 25 pacientes sanos se registró un promedio del pico de concentración insulínica de 52 minutos, en comparación con 145 de la inyección de insulina fisiológica. El promedio de duración de aspart fue de 2.7 horas y el de la insulina humana de 3.5 horas.<sup>19,21</sup> El tiempo máximo en que disminuyeron las concentraciones de glucosa fue más corto que el de la insulina regular (94 vs. 226 minutos, respectivamente).<sup>19,25</sup>

La administración de insulina aspart antes de los alimentos, en conjunto con la protamina, durante un mes, mejora el control de la glucosa posprandial en los pacientes con diabetes tipo I.<sup>19,26,27</sup>

### Insulina glulisina (Lys B3, Glu B29)

Este nuevo análogo se designa como insulina de acción ultrarrápida. A diferencia de la insulina humana, reemplaza la asparagina por la lisina en la posición tres, y la lisina con el ácido glutámico en la posición 29 de la cadena  $\beta$ . Este análogo tiene mayor velocidad de acción y duración más corta.<sup>6,28,29</sup>

Una de las propiedades específicas de este análogo es generar la activación del IRS-2 (sustrato receptor de la insulina) en las células musculares cardíacas y en las del músculo esquelético; su potencial metabólico y mitogénico es similar al de la insulina fisiológica.<sup>30,31</sup>

Uno de sus hallazgos principales fue demostrar que este análogo estimula la actividad antiapoptótica contra las citocinas y los ácidos grasos de las células  $\beta$  del páncreas, más que las insulinas fisiológicas, aspart y lispro. Los estudios comprobaron que la glulisina tiene propiedades de fosforilación selectiva (IRS-2) en las células INS-1, para determinar la actividad antiapoptótica en las células productoras de insulina. Las insulinas fisiológicas y aspart estimulan una moderada función apoptótica (20%), mientras que AspB10 y lispro tienen función inhibitoria más fuerte (dos veces mayor que la insulina regular) contra las citocinas y los ácidos grasos.<sup>30</sup>

## INSULINA BASAL Y ANÁLOGOS DE ACCIÓN PROLONGADA (LENTA)

### Generalidades

Este grupo de análogos comprende a las insulinas glargina y detemir. Uno de los objetivos en el tratamiento

de la diabetes es mantener y lograr el control de la glucemia durante las 24 horas del día.<sup>19,32</sup> La protamina alcanza su pico de acción después de cuatro a diez horas de aplicación y su periodo de acción es de hasta 20 horas. El tratamiento consiste en dos inyecciones para simular la secreción basal de la insulina y evitar los episodios de hipoglucemia nocturna e hiperglucemia en ayuno.<sup>19,33,34</sup>

La insulina glargina se administra una vez al día, antes de acostarse; su tratamiento incluye la inyección (preprandial) adicional de insulina humana fisiológica o, preferentemente, análogos de la insulina de acción rápida. En los pacientes pediátricos se aplican dos inyecciones para proporcionar los requerimientos durante las 24 horas del día.

### Insulina glargina (HOE901, 30B a-L-Arg-30Bb-L-Arg-human insulin)

Se considera un análogo de acción ultralenta. Resulta de la sustitución de asparagina, en la posición 21 de la cadena  $\alpha$ , por glicina más la adición de dos residuos de arginina en la posición 30 de la cadena  $\beta$  (figura 4).

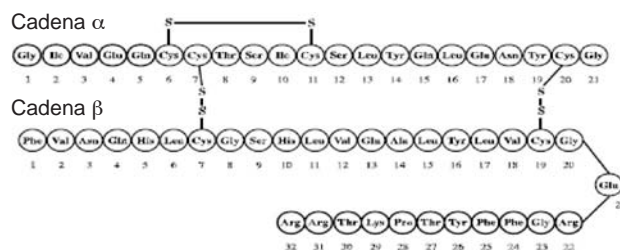


Figura 4. Sustitución de aminoácidos de la insulina glargina.

### Farmacocinética

Al adicionar los dos residuos de arginina se produce un cambio en el punto isoelectrico y se modifica el pH (de 5.4 a 6.7). Esto le confiere menos solubilidad a la molécula (pH del tejido celular subcutáneo) y forma microprecipitados en el lugar de inyección. El proceso causa absorción lenta y las concentraciones de insulina se parecen a las de la insulina interprandial. La sustitución de asparagina por glicina previene la desaminación y dimerización en un ambiente ácido.<sup>6</sup>

En los pacientes sanos, la insulina glargina se absorbe lentamente en el tejido celular subcutáneo del abdomen, pero a una velocidad relativamente



constante, sin pico de acción durante las 24 horas.<sup>19,33</sup> En contraste, la protamina tiene picos de cuatro a seis horas y restablece sus concentraciones de 14 a 16 horas. La actividad metabólica de la glargina alcanza su efecto máximo después de cuatro horas de la aplicación y permanece constante cerca de 30 horas.<sup>19,35</sup>

#### Efectividad en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La insulina glargina reduce con mayor significación las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno y las de HbA<sub>1c</sub> ( $p < 0.0005$ ,  $p = 0.03$ ). A pesar de la mejoría en el control glucémico, la incidencia de hipoglucemia nocturna es similar y discretamente menor a la de protamina.<sup>19</sup> Un estudio de 16 semanas demostró que su aplicación una vez al día (al acostarse), en conjunto con la insulina lispro preprandial, reduce las concentraciones de glucosa en ayuno, en comparación con la administración de protamina dos veces al día (30 mg/dL,  $p < 0.0001$ ).<sup>19,36</sup> Los pacientes que recibieron insulina glargina (27%) tuvieron mejor control de la glucosa en ayuno (menor a 120 mg/dL).

#### Efectividad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

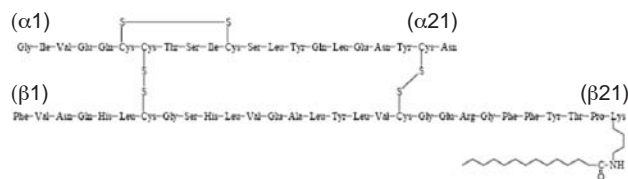
Un estudio comparó la administración de glargina una vez al día (antes de acostarse) contra el uso de protamina más insulina fisiológica preprandial una a dos veces al día. Los resultados demostraron la disminución de HbA<sub>1c</sub> en ambos casos, pero los pacientes tratados con glargina ganaron menos peso y tuvieron menos episodios de hipoglucemia. Otro estudio comprobó que la glargina (antes de acostarse) comparada con la protamina tuvo efectos similares para controlar la glucemia en los pacientes que consumían antihiper-glucemiantes orales.<sup>19,37</sup>

Debido a su perfil farmacocinético, los pacientes tratados con insulina glargina requieren dosis elevadas de insulina (acción rápida) antes de ingerir alimentos.<sup>19,38</sup> En comparación con la protamina y la insulina ultralenta, la glargina no debe mezclarse en la misma jeringa con otras insulinas.

#### Insulina detemir (NN304) B 29 Lys (β-tetradecanoil), desN30 Insulina fisiológica

Es un análogo de acción larga y contiene una cadena de ácidos grasos con carbono 14 (soluble). En esta insulina se sustituye la treonina, en la posición 30 β,

y el ácido graso miristoil (carbono 14) es acetilado al grupo amino ε de la lisina 29 β (figura 5). Después



**Figura 5.** Sustitución del aminoácido y ácido graso de la insulina detemir.

de la inyección subcutánea, detemir se disocia y libera el ácido graso para unirse reversiblemente a la molécula de albúmina. El periodo de acción y la mayor afinidad por la albúmina se deben a la lisina 29 y al tetradecanoil (β 30) de la molécula de insulina. En condiciones estables, la concentración de insulina libre (no unida) es muy reducida y origina el control de la glucosa. En comparación con la protamina y la glargina, la insulina detemir se deposita en forma líquida después de inyectarse; esto le confiere mayor superficie para su absorción. Las sustancias que liberan ácidos grasos libres (heparina y agonistas β) no modifican la unión del análogo con la albúmina; tampoco se afecta su acción con los agentes que desplazan ácidos grasos de sus sitios de unión con la albúmina (sulfonilureas, ácido valproico, etc.).<sup>39-42</sup> La insulina detemir reduce el peso corporal, quizá por efectos directos e indirectos en el hipotálamo.<sup>39,43</sup> Otra desventaja implica la administración del doble de sus requerimientos habituales para controlar la glucemia durante 24 horas, ocasionada por su menor potencia y retraso en la disociación de la albúmina antes de ejercer su efecto celular.<sup>39,40</sup>

La insulina detemir tiene baja afinidad por el receptor de insulina,<sup>39</sup> pues su pico de concentración ocurre 90 minutos después de la aplicación.<sup>6,42</sup> El efecto máximo de detemir aparece luego de seis a siete horas.<sup>3-7,39,40</sup> Estudios de pinzamiento isoglucémico han demostrado que la acción de detemir dura hasta 20 horas.<sup>39,44</sup> Este análogo disminuye el riesgo de hipoglucemia, principalmente por la noche, y produce menos variación en la glucosa plasmática en ayuno.<sup>6,39,45-50</sup>

La prolongación de la actividad insulínica (conocida científicamente como pro-atracción) le confiere una

absorción más lenta, predecible y más estable desde el sitio de la inyección.<sup>51</sup>

#### *Indicaciones*

Se indica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 que requieran insulina de duración y acción prolongada (8 y 12 horas) para sustituir su secreción basal.

#### *Posología*

La insulina detemir se administra por vía subcutánea, intramuscular, intrabdominal o en la región deltoidea. La dosis debe ajustarse individualmente (una o dos veces al día), según la necesidad del paciente. Cuando se requiera el cambio por otras insulinas de acción intermedia o prolongada deberán ajustarse la dosis y la hora de administración (se recomienda estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas); en algunos casos se requiere ajustar el tratamiento con otros medicamentos antihyperglucémicos (insulinas o fármacos orales).

La insulina detemir se considera de menor potencia hipoglucémica que la protamina; por lo tanto, deben administrarse altas dosis para producir una potencia hipoglucémica equivalente.<sup>52</sup>

Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática y en ancianos o pacientes que modifican su actividad física y dieta, o durante enfermedad concomitante. Se han realizado pocos estudios en niños menores de seis años de edad, por lo que su administración depende de la experiencia del médico o la gravedad del caso.

#### *Farmacocinética*

Su acción inicia una o dos horas después de su administración; el tiempo promedio para alcanzar su concentración máxima es de siete horas y el periodo de acción es de 10 a 18 horas. La variación en la absorción subcutánea es menor con la insulina detemir que con otros preparados de insulina basal (insulina glargina, insulina de acción intermedia o protamina); su eliminación es similar a la de la insulina humana.

#### *Efectos secundarios*

Las reacciones adversas dependen, principalmente, de la dosis administrada. La hipoglucemia grave ocurre

en 6% de los pacientes tratados con insulina detemir.<sup>4</sup> Las reacciones locales (sitio de la inyección) producen eritema, inflamación e irritación (2% de los casos), pero son transitorias y desaparecen al continuar con el tratamiento. Algunos pacientes manifiestan lipodistrofia (0.1 a 1%) en la zona de aplicación, ocasionada por no rotar el punto de administración. También se producen trastornos oculares transitorios (refracción) y, raramente, neuropatía periférica aguda (reversible).<sup>53</sup>

#### *Contraindicaciones y precauciones*

La insulina detemir se contraindica en los pacientes con hipersensibilidad a la molécula o a alguno de sus excipientes. La dosificación inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, producen hiperglucemia y cetoacidosis diabética, respectivamente. La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto causan hipoglucemia. La insulina detemir no debe administrarse por vía intravenosa, ya que produce hipoglucemia grave; debe evitarse la administración intramuscular. No se recomienda mezclarla con otras insulinas. No se tienen datos clínicos durante el embarazo y la lactancia.<sup>54</sup>

#### *Interacciones*

Los medicamentos que aumentan los requerimientos de insulina son: antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamino oxidasa,  $\beta$ -bloqueadores no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, salicilatos y alcohol. Los fármacos que reducen sus requerimientos comprenden: tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas,  $\beta$ -simpaticomiméticos, hormona del crecimiento y danazol.

Los  $\beta$ -bloqueadores pueden ocultar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación del paciente; el alcohol intensifica o prolonga (o ambos) el efecto hipoglucémico de la insulina.<sup>55-57</sup>

### **PREMEZCLADOS**

Las insulinas premezcladas se han vuelto populares para el tratamiento de la diabetes mellitus. Reducen el número de inyecciones diarias y controlan la hiperglucemia posprandial o los requerimientos basales de insulina. Las insulinas de acción rápida

o ultracorta, combinadas con insulinas de acción intermedia, proporcionan los requerimientos necesarios para el control posprandial y de insulina basal durante varias horas. Estas características se parecen a la acción fisiológica de la insulina ante el estímulo de alimentación, por lo que es importante conocer la cinética de estos análogos (inicio, pico máximo y periodo de acción).

### Tipos

En el mercado internacional existen varias insulinas premezcladas, especialmente análogos. A continuación se detallan las más importantes en México.

#### Novo Mix 30®

Es un análogo de acción bifásica, contiene 30% de insulina aspártica de acción rápida o ultracorta y 70% de insulina aspártica y protamina. El perfil de absorción es similar al de la insulina humana de acción intermedia (protamina). Suele aplicarse dos veces al día, en la mañana (antes del desayuno) y la noche (antes de cenar), para controlar la glucemia durante las 24 horas del día. Los estudios actuales señalan ventajas metabólicas cuando se aplica tres veces al día (antes de cada alimento).<sup>58</sup>

#### Composición

Este análogo sustituye la prolina por el ácido aspártico en la posición 28 β. La fracción no protaminada de las moléculas de insulina aspártica se libera rápidamente, mientras que la fracción de protamina cristalizada tiene liberación más prolongada. Esta característica se relaciona con la acción fisiológica de la insulina basal y posprandial. Dicha mezcla mejora el control glucémico posprandial y reduce las hipoglucemias, en comparación con las mezclas de insulina humana.<sup>59</sup> Su administración suele ser fácil, evita la confusión de las mezclas manuales o con las plumas de aplicación y los pacientes tienen buen apego al tratamiento.

#### Duración

El inicio de acción es de cinco a quince minutos posteriores a su aplicación subcutánea; el máximo efecto se produce de una a cuatro horas y la duración es de 12 a 16 horas.

#### Humalog Mix 75/25®

Esta insulina contiene 25% de insulina lispro (acción rápida o ultracorta) y 75% de insulina lispro protamina de acción intermedia. Su apariencia es uniformemente lechosa después de agitarla.

Humalog (insulina lispro [origen: ADN recombinante]) se produce con una cepa especial (no patógena) de *Escherichia coli* alterada, a la cual se adiciona un gen para producir el análogo de la insulina humana.

Cuando se administra dos veces al día, el componente de acción corta (insulina lispro) proporciona los requerimientos de insulina necesarios para los alimentos de la mañana y la tarde, mientras que el componente de acción intermedia (insulina lispro protamina) satisface los requerimientos de insulina para los alimentos de medio día y aporta las concentraciones basales durante la noche.<sup>60,61</sup>

#### Duración

Su acción inicia después de cinco a quince minutos de aplicar la inyección (vía subcutánea); el máximo efecto es a las tres horas y su duración es de 12 a 18 horas.

El periodo de duración es variable en cada persona, pues depende de la dosis, el sitio de inyección, el riesgo sanguíneo, la temperatura y la actividad física.

Este análogo reduce la hiperglucemia posprandial y al mismo tiempo proporciona una adecuada insulínemia basal. Suele aplicarse en la mañana y en la noche, para tener control aproximado de 24 horas.<sup>61</sup>

#### Farmacología

Estudios *in vitro* han demostrado el intercambio entre la insulina humana (unida a la protamina) y la insulina soluble lispro cuando permanecen combinadas durante semanas o meses. La insulina lispro y la protamina mantienen sus rangos originales de solubilidad cuando se almacenan a largo plazo.

#### Farmacocinética

Heise y colaboradores determinaron el perfil farmacocinético y farmacodinámico de las tres combinaciones de insulina lispro/protamina: combinación baja [LM] (25% de insulina lispro y 75% de insulina lispro protamina); combinación media [MM] (50% de insulina lispro y 50% de insulina lispro protamina) y combinación alta [HM] (75% de insulina lispro y 25% de

insulina lispro protamina). El estudio demostró que la actividad máxima ocurre después de dos horas, independientemente de la cantidad de insulina lispro en las diferentes combinaciones. También se comprobó que el inicio de acción fue rápido, se mantuvo en las diferentes combinaciones y cada una proporcionó un perfil glucodinámico y farmacocinético distinto.<sup>61-70</sup>

La suspensión de insulina lispro (25%) con insulina lispro protamina (75%) [Mix25] se desarrolló para cubrir los requerimientos de insulina basal de los alimentos (dos inyecciones diarias).

Esta combinación produce un rápido inicio de acción de la insulina lispro y una duración intermedia de la protamina durante la vida media del producto en almacenamiento.

El fármaco Humalog 75/25 disminuyó la glucosa sanguínea posprandial (GPP-2h) y la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) después de dos horas de aplicación.

### Insulina lispro protamina

Es una suspensión de cristales producida por la combinación de insulina lispro y sulfato de protamina.

#### *Farmacocinética y glucodinámica de la insulina lispro protamina vs. protamina*

Janssen y su grupo hicieron la comparación de la insulina lispro protamina (NPL) con protamina humana (NPH) para el control glucémico nocturno. Doce pacientes con diabetes tipo 1, cuya hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) era menor a 8.5%, recibieron NPL o NPH como insulina nocturna (a las 22:00 pm). Los perfiles plasmáticos nocturnos de insulina y glucosa fueron aparentemente idénticos. Estos datos indicaron que el perfil farmacocinético y farmacodinámico de insulina lispro protamina son similares a los de la protamina humana en los pacientes con dicho padecimiento.<sup>71</sup>

### Insulina lispro 50/50

La insulina Humalog® Mix50/50™ contiene 50% de insulina lispro protamina y 50% de insulina lispro (origen: ADN recombinante). Es una mezcla del análogo rápido de insulina (insulina lispro) más la adición de otro análogo de acción intermedia (insulina lispro protamina).

#### *Farmacocinética*

**Absorción:** Estudios en pacientes no diabéticos y diabéticos tipo 1 demostraron que el componente de acción rápido se absorbe más rápido que la insulina fisiológica (U-100).

El Humalog® Mix50/50™ tiene dos fases de absorción: una temprana, que se relaciona con la insulina lispro de acción rápida, y una tardía vinculada con la acción prolongada de la insulina lispro protamina. El componente de acción rápida (lispro) proporciona los requerimientos necesarios después de los alimentos, mientras que el componente de acción intermedia (insulina lispro protamina) aporta las necesidades basales de insulina.<sup>61</sup>

#### *Farmacodinamia*

El tiempo de acción de Humalog® Mix50/50™ varía considerablemente en cada individuo. La velocidad de absorción y actividad pueden afectarse por el sitio de administración, acondicionamiento físico, etc.

El Humalog® Mix50/50™ proporciona buen control glucémico posprandial en los pacientes con elevado consumo de alimentos o cuando las reservas pancreáticas (primera fase de secreción) han disminuido considerablemente. Este análogo aún no se distribuye en México.

#### *Duración*

El inicio de acción es de 5 a 15 minutos posteriores a la inyección subcutánea; tiene su efecto máximo a las cuatro horas y su duración es de 12 a 18 horas.<sup>72</sup>

### ANÁLOGOS EN EL EMBARAZO

Es importante el control metabólico en las mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional o con diagnóstico preestablecido de diabetes mellitus. La hiperglucemia posprandial se relaciona con macrosomía fetal, traumatismo obstétrico, inmadurez pulmonar, ictericia, hipoglucemia neonatal, entre otros.<sup>73</sup>

Las sulfonamidas y biguanidas permanecen en estudio para el tratamiento de la diabetes durante el embarazo. En la actualidad el único tratamiento autorizado por las sociedades médicas internacionales es la insulina, pues ha tenido excelente efectividad e inocuidad durante años.<sup>74,75</sup>



Los análogos de absorción ultrarrápida (insulina lispro e insulina aspart), para regular la insulina y reducir la hiperglucemia posprandial, son excelentes opciones de tratamiento durante el embarazo; su prescripción ha sido limitada pero con buenos resultados. Un estudio comparó la insulina regular contra la insulina lispro; esta última mejoró el control glucémico posprandial y la insulina regular disminuyó las concentraciones de HbA<sub>1c</sub> (<5.6 vs. <2.8%) ( $p = 0.001$ ).<sup>76</sup>

Otro estudio comprobó que la insulina aspart elevó las concentraciones de insulina y disminuyó las cifras de glucosa posprandial. No se observaron diferencias en el número de cesáreas, preeclampsia y número de fetos o neonatos macrosómicos.<sup>77</sup>

La insulina glargina disminuye las hipoglucemias nocturnas y los neonatos no tienen complicaciones graves o alteraciones morfológicas.<sup>78</sup>

## CONCLUSIONES

La administración de insulina se incrementará en los próximos años, pues las recomendaciones internacionales hacen hincapié en alcanzar el control metabólico y disminuir los costos originados por complicaciones crónicas. La insulina es el tratamiento más efectivo para tratar la diabetes mellitus.

## REFERENCIAS

- Howard ML. The new designer insulins. *Clin Diabetes* 2000;18:1-13.
- Lee LM, Zinman B. From insulin to insulin analogs: progress in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes* 1998;6:73-88.
- Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K, Hanssen KF, Sandvik L. The response of diabetic retinopathy to 41 months of multiple insulin injections, insulin pumps, and conventional insulin therapy. *Arch Ophthalmol* 1998;106:1242-6.
- 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;329:977-86.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin, compared with conventional treatment and risk of complications patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- Gomez-Perez FJ, Rull AJ. Insulin therapy: current alternatives. *Arch Med Res* 2005;36:258-72.
- Rull JA, Garcia-Viveros, Gomez Perez FJ, Valles V, Lozano-Castañeda O. Insulin response to normal diet. Recent advances in endocrinology. *Excerpta Medica, International Congress Series* 1970;238:442-49.
- Zinman B. The Physiologic replacement of insulin. An elusive goal. *N Engl J Med* 1989;321:363-70.
- Slieker LJ, Brooke GS, DiMarchi RD, Flora DB, 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 for the insulin receptor. *Diabetologia* 1997;40(Suppl 2):S54-S61.
- Bolli GB, DiMarchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:1151-67.
- Kotsanos JG, Vignati L, Huster W, Andrejasic C, et al. Health related quality of life results form multinational clinical trials of insulin lispro. *Diabetes Care* 1997;20:948-58.
- Glazer NB, Zalani S, Anderson JH, Bastyr EJ. Safety of insulin lispro: pooled data from clinical trials. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:542-7.
- Heller SR, Amiel SA, Mansell P. Effect of the fast acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. U.K. Lispro study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1607-11.
- Holleman F, Schmitt H, Rottiers R, Rees A, et al. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well controlled IDDM patients treated with insulin lispro. The Benelux-UK Insulin Lispro Study Group. *Diabetes Care* 1997;20:1827-32.
- Bhattacharya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy (abstract). *QMJ* 2001;94(12):255-60.
- Jovanovic L, Ilic S, Pettit DJ. The metabolic and immunological effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1422-27.
- Garg S, Pennington M, Anderson A. Maternal and fetal outcomes between human regular and Humalog insulin treated pregnancies in type 1. *Diabetologia* 1999;48(Suppl 1):A437. (Abstract).
- Kitzmiller JL, Main E, Ward B, Theiss T, Peterson DL. Insulin lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. *Diabetes Care* 1999;22:874-5.
- Gerich JE. Novel insulins: expanding options in diabetes management. *Am J Med* 2002;113:308-16.
- Kang S, Creagh FM, Peters JR, Orange J, et al. Comparison of subcutaneous soluble human insulin and insulin analogues (AspB9; GluB27; AspB10; AspB28) on meal related plasma glucose excursions in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991;14:571-7.
- Home PD, Lindholm A, Riis A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus; a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2000;17:262-70.
- Setter SM, Corbett CF, Campbell RK, White JR. Insulin aspart: a new rapid-acting insulin analog. *Ann Pharmacother* 2000;34:1423-31.
- Kang S, Brange J, Burch A, Volund A, Owens D. Subcutaneous insulin absorption explained by insulin's physicochemical properties; evidence from absorption studies of soluble human insulin and insulin analogues in humans. *Diabetes Care* 1991;14:942-8.
- Heinemann L, Kapitza C, Starke AA, Heise T. Time action profile of the insulin analogue B28Asp. *Diabet Med* 1996;13:683-4.

25. Hedman CA, Lindstrom T, Arnqvist HJ. Direct comparison of insulin lispro and aspart shows small differences in plasma insulin profiles after subcutaneous injection in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1120-1.
26. 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.
27. Lindholm A, McEwen J, Riis AP. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart. A randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:801-5.
28. Becker R, Frick A, Wessels D, Scholtz H. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a new, rapidly acting insulin analog, insulin glulisine. *Diabetes* 2003;52(Suppl 1):A110.
29. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2362-8.
30. Rakatzi I, Seipke G, Eckel J. (LysB3, GluB29) insulin: a novel insulin analog with enhanced B-cell protective action. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;310(3):852-9.
31. Rakatzi S, Ramrath D, Ledwig O, Dransfed T, et al. A novel insulin analog with unique properties: LysB28, GluB29 insulin induces prominent activation of IRS-2 but marginal phosphorylation of IRS-1. *Diabetes* 2003;52(9):2227-38.
32. Binder C, Lauritzen T, Faber O, Pramming S. Insulin pharmacokinetics. *Diabetes Care* 1984;7:188-99.
33. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Timbergen JP, Kurtzhals R. Pharmacokinetics of 125 I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy man: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care* 2000;23:813-9.
34. White JR, Campbell RK, Hirsch I. Insulin analogues: new agents for improving glycemic control. *Postgrad Med* 1997;101:58-60,63-65,70.
35. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, et al. Time-action profile of the long acting insulin analogue insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000;23:644-9.
36. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Hallé JP, et al. A 16 week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:639-43.
37. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M, 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;23:1666-71.
38. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, et al. 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.
39. Girish C, Manikandan S, Jayanthi M. Newer insulin analogues and inhaled insulin. *Indian J Med Sci* 2006;60:3:117-23.
40. Vazquez-Carrera M, Silvestre JS. Insulin analogues in the management of diabetes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004;26:445-61.
41. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, et al. 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.
42. Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I, Kiehr B, et al. Albumin binding of insulins acylated with fatty acids: characterizations of the ligand protein interaction and correlation between binding affinity and timing of the insulin effect in vivo. *Biochem J* 1995;312:725-31.
43. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-Broutin H, et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1081-7.
44. Kurtzhals P, Hevelund S, Jonassen I, Kiehr B, et al. Albumin binding and time action of acylated insulins in various species. *J Pharm Sci* 1996;85:304-8.
45. Brunner GA, Sendhofer G, Wutte A, Ellmere M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic properties of long acting insulin analogue NN304 in comparison to NPH insulin in humans. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:100-5.
46. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen MA. Comparison of the basal insulin analogue, insulin detemir (NN304), with NPH insulin in the management of type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2000;49(Suppl 1):A46.
47. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen MA. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care* 2001;24:296-301.
48. Danne T, Lupke K, Walte K, Von Scueetz W, Gall MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3087-92.
49. Vague P, Selam JL, Skeie S, DeLeeuw I, et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1081-87.
50. Heinemann L, Sinha K, Weyer C, Loftager M, et al. Time-action profile of the soluble, fatty acid acylated, long-acting insulin analog NN304. *Diabet Med* 1999;16:332-38.
51. Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003;26:590-96.
52. Haak T, Tiengo A, Waldhausl 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 Care* 2003;52(Suppl 1):A120.
53. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-89.
54. Levemir [prescribing Information]. Novo Nordisk Inc. Dirección URL: <[http://www.levemir-us.com/prescribing\\_information.pdf](http://www.levemir-us.com/prescribing_information.pdf)> [Consulta: 22 abril 2006].
55. Schmitz O, Gray R, Kristensen A. Dose relationship between insulin detemir and NPH: a multicenter, open, two-period trial in type 2 diabetic patients. Program and abstracts of the 37th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD); September 9-13, 2001; Glasgow, United Kingdom.

56. Raslová K, Bogoev M, Raz I, Leth G, et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66:193-201.
57. Hordern SV, Wright JE, Umpleby AM, Shojaee-Moradie F, et al. Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-h euglycaemic clamp. *Diabetologia* 2005;48:420-6.
58. Garber A, Wahlen J, Wahl T, Bressler P, et al. 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;8:56-66.
59. Janka HU, Plewe G, Riddle MC. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:254-9.
60. Roach P, Yue L, Arora V. Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. *Diabetes Care* 1999;22(8):1258-61.
61. Heise T, Weyer C, Serwas A, Heinrichs S, et al. Time-action profiles of novel premixed preparations of insulin lispro and NPL insulin. *Diabetes Care* 1998;21(5):800-3.
62. Rave K, Heinemann L, Puhl L, Gudat U, et al. Premixed formulations of insulin lispro: Activity profiles in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22(3):865-6.
63. Malone JK, Woodworth JR, Arora V, Yang H, et al. Improved postprandial glycemic control with Humalog® Mix75/25™ after a standard test meal in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2000;22(2):222-30.
64. Reviriego J, Herz M, Roach P. Improved glycaemic control without increased risk of hypoglycaemia with 25% insulin/lispro 75% NPL mixture twice daily compared with NPH twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Appl Therap Res* 2004;4:3-9.
65. Malone JK, Wolthers T, Sun B. Improvement in HbA<sub>1c</sub> in patients with type 2 diabetes with Humalog® Mix25 versus basal human insulin: a double-blind study. *J Applied Ther Res* 2004;4:19-25.
66. Herz M, Sun B, Milicevic Z, Ericsson P, et al. Comparative efficacy of preprandial or postprandial Humalog® Mix75/25™ versus glyburide in patients 60 to 80 years of age with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2002;24:73-86.
67. Roach P, Koledova E, Metcalfe S, Hultman C, Milicevic Z. Glycemic control with Humalog® Mix25™ in type 2 diabetes inadequately controlled with glyburide. *Clin Ther* 2001;23(10):1732-44.
68. Milicevic Z, Herz M, Rashwan AR. Comparison of conventional insulin regimen with lispro mixture 25 vs. combined oral treatment in patients failing sulfonylurea monotherapy [abstract]. Presented at American Diabetes Association Meeting in San Francisco, CA, 2002.
69. Milicevic Z, Herz M, Ivanyi T. Sulfonylurea and bedtime NPH insulin vs. Humalog® Mix50™ (Mix25) before dinner in patients failing combined oral treatment [abstract]. *Diabetes* 2002;51(Suppl 2):A475.
70. Holcombe JH, Zagar A, Pinaire JA. Superiority of insulin lispro 75/25 (LM) compared with NPH when used in combination with metformin (MET). *Diabetes* 2005;51:A101.
71. Janssen M, Casteleijn S, Devillé W, Popp-Snijders C, et al. Nighttime insulin kinetics and glycemic control in type 1 diabetes patients following administration of an intermediate-acting lispro preparation. *Diabetes Care* 1997;20(12):1870-3.
72. Roach P, Arora V, Campaigne BN, Mattoo V, Ranwala S. Humalog Mix25 before carbohydrate-rich meals in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005;5:311-6.
73. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005;115:485-91.
74. Glueck CJ, Goldenberg N, Streicher P, Wang P. The contentious nature of gestational diabetes: diet, insulin, glyburide and metformin. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:1557-68.
75. Glueck CJ, Goldenberg N, Streicher P, Wang P. Metformin and gestational diabetes. *Curr Diab Rep* 2003;3:303-12.
76. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1422-7.
77. Pettitt DJ, Ospina P, Kolaczynski JW. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:183-6.
78. Yogev Y, Langer O. The use of anti-hyperglycaemic and hypoglycaemic agents in pregnancy. *Fetal Matern Med Rev* 2004;15:133-43.