



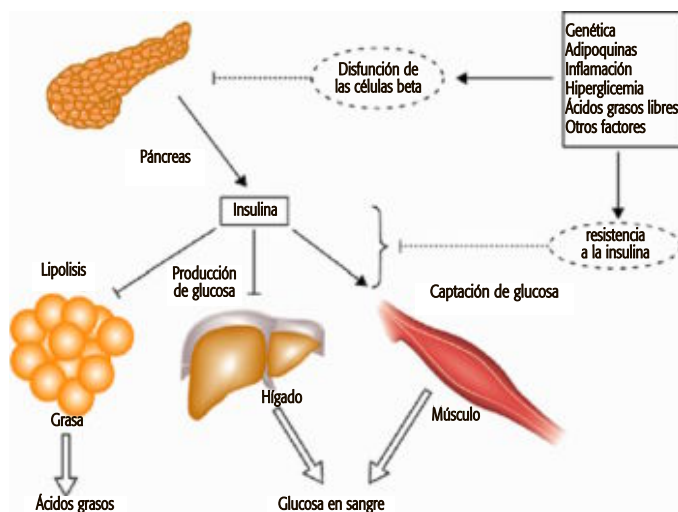
Nuevas insulinas: hacia el control glucémico

La I+D está respondiendo a la necesidad de mejorar el tratamiento con insulina basal y reducir las hipoglucemias. En desarrollo se sitúan nuevas formulaciones de viejas conocidas, como glargina y lispro. A corto plazo se espera la llegada a España de degludec, ya autorizada en Europa, y en un horizonte más largo destaca la promesa de nuevas insulinas 'inteligentes' de perfil flexible.

Texto: NAIARA BROCAL CARRASCO

Llega una nueva generación de insulinas basales que prometen mayor duración y disminuir las hipoglucemias frente a insulinas clásicas como glargina (*Lantus*, de Sanofi) y detemir (*Levemir*, de Novo Nordisk). La presidenta de la Sociedad Española de Diabetes (SED), Sonia Gaztambide, explica que se responde así a una necesidad para la mejora del tratamiento de la diabetes con aproximaciones cada vez más cercanas a "imitar la insulina pancreática". De las que se sitúan en desarrollo clínico, destaca el interés de las nuevas insulinas *inteligentes*, llamadas así por ser capaces de adaptarse al índice de glucemia, coinciden Martín López de la Torre, coordinador del Grupo de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), y Javier Escalada, consultor del Departamento de Endocrinología y Nutrición de la Clínica Universidad de Navarra. A este grupo pertenece BIOD-Glucose-responsive Basal, de la estadounidense Bidel, todavía en desarrollo preclínico. Según la compañía, la liberación de insulina se produce proporcional-

INSULINA, ORIGEN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD
Patofisiología de la hiperglucemia y del incremento del colesterol en diabetes tipo 2.



Fuente: Lancet, April 9 2005; 365: 1333-46.

Sanofi desarrolla una concentración de glargina de 300 U/ml frente a los 100 U/ml

mente a la concentración de glucosa subcutánea, ajustándose automáticamente a los cambios imprevistos de insulina, como el ejercicio físico o la fiebre. Además, Escalada expone que hay tres nuevas formulaciones de la *super-ventas* glargina ahora que expira la patente. Así, jun-

De la bomba al páncreas artificial

En el tratamiento de la diabetes del futuro, expertos coinciden en que se extenderá el uso de las bombas de infusión de insulina. La presidenta de la Sociedad Española de Diabetes, Sonia Gaztambide, resalta los grandes avances que se han producido en las últimas décadas en favor de pasar de unas bombas "poco útiles y muy incómodas" hasta acercarse al concepto de páncreas artificial. El objetivo de estos sistemas, dirigidos sobre todo a los diabéticos tipo 1, es que sean capaces de administrar insulina (análogos de acción rápida) gracias a la información recogida en tiempo real en sensores de glucemia que todavía se perfeccionan.

da (300 U/ml frente a los 100 U/ml de la glargina actual), y que en junio presentaba datos positivos en fase III. Según Escalada, su duración de acción sería de hasta 36 horas (frente a las 22-24 horas de la anterior) y menor tasa de hipoglucemias. Otro análogo basal en investigación es la lispro pegilada, LY2605541, de Lilly. Su mayor tamaño hidrodinámico reduciría el transporte en los tejidos periféricos y la acción en el hígado, lo que se asociaría a lipólisis y pérdida de peso y, como efectos indeseables, a un discreto aumento del colesterol LDL, los triglicéridos y las transaminasas hepáticas.

Realidad cercana

Sin olvidar que en enero la EMA autorizaba *Tresiba* (insulina degludec), que gracias a su acción ultralarga permite flexibilidad en su administración. Degludec y lispro pegilada serían las más próximas a llegar a los pacientes, expone López de la Torre. Ambas se han evaluado en diabetes tipo 1 y 2, y ofrecen una acción más prolongada que las basales comercializadas, un perfil más plano y menos hipoglucemias, especialmente nocturnas. El endocrino Cristóbal Morales, del Hospital Virgen Macarena, de Sevilla, explica que lograrían el objetivo de un mecanismo de acción "mucho más fisiológico". Otra opción en desarrollo para diabetes tipo 2, apunta Morales, son las combinaciones fármaco-insulina. En concreto, ya hay datos positivos de fase III de *IDegLira* (Novo Nordisk), que combina la insulina degludec con el agonista de GLP-1 liraglutida. También Sanofi desarrolla su combinación fija de glargina y lixisenatida. Para Morales, lo interesante de contar con nuevas opciones favorece la insulinización precoz y que el tratamiento de la diabetes sea "un traje a medida".

La insulinización podría ser posible por vía inhalada, oral o transdérmica

El relevo de *Exubera*, la insulina inhalada de Pfizer, retirada del mercado en 2007, estaría un poco más cerca. La californiana MannKind publicaba en agosto nuevos datos positivos de fase III con *Afrezza*. La administración de esta insulina de acción rápida se beneficiaría de la tecnología de *tecnoesferas* del inhalador *Dreamboat*. El fracaso previo de *Exubera* hace que los expertos se muestren cautos al respecto. "Ya fue un intento hace unos años e, independientemente de su efi-

cacia, levanta dudas respecto al efecto que la insulina puede tener sobre el tejido pulmonar", señala Javier Escalada, de la Universidad de Navarra. Martín López de la Torre, de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), explica que varias compañías investigan la absorción bucal de insulina mediante *spray* de acción rápida, y que incluso algunas presentaciones están comercializadas en Ecuador e India sin respaldo científico suficiente. Los expertos entienden

que más atractiva es la vía oral, ya que la absorción digestiva permite una acción directa sobre el hígado, que en condiciones fisiológicas es el órgano diana de la insulina y es la más fácil de administrar. El desarrollo de estas opciones se está sirviendo de la nanotecnología y los polímeros biodegradables. Mientras que, señala Escalada, la vía transdérmica sigue buscando su mejor administración (iontoforesis, ultrasonidos/sonoforesis, microagujas, láser y potenciadores químicos).

FUERA PINCHAZOS

Algunas de las nuevas insulinas en desarrollo o a la espera de dictamen.

Nombre y tipo	Laboratorio	Indicación	Estatus
'Afrezza' (insulina inhalada)	MannKind	diabetes tipo 1 y tipo 2	a la espera del dictamen de la FDA
'Oral-lyn' (insulina inhalada)	Generex Biotechnology	diabetes tipo 1	Fase III
Insulina oral sublingual	Bidel	diabetes tipo 1	Fase I
Insulina transdérmica	Transdermal Global	diabetes tipo 1 y 2	Fase I
NN1953 (insulina oral)	Novo Nordisk	diabetes tipo 1 y 2	Fase I
NN1954 (insulina oral)	Novo Nordisk	diabetes tipo 1 y 2	Fase I

Fuente: Phrma.