

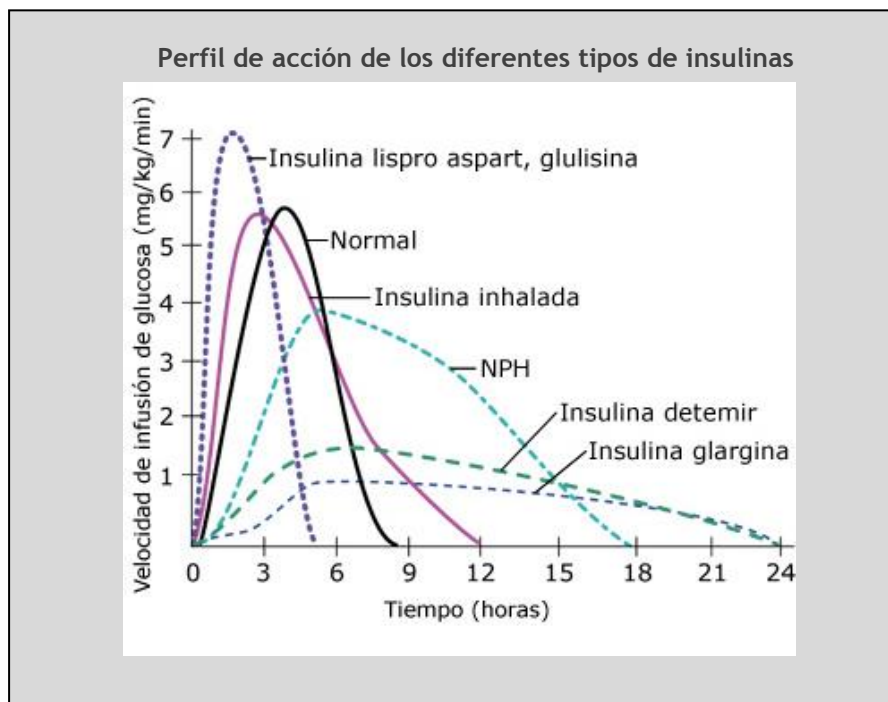
Tipos de insulinas disponibles

En 1922, Banting y Best producen y purifican con la ayuda de Collip la insulina humana. En ese mismo año es tratado el primer paciente, un niño con cetoacidosis diabética que logra salvar su vida. Desde entonces ningún otro descubrimiento ha sido tan trascendente en el tratamiento de la diabetes.

A pesar de que se conoce con claridad el mecanismo de acción de la insulina, es imposible emular con fármacos el perfecto control de la glucemia que logra un páncreas sano.

En respuesta a la glucemia presente en la arteria pancreática, la célula beta secreta de forma pulsátil la cantidad exacta de insulina necesaria para mantener la glucemia entre 60 y 90 mg/dl, regulando la gluconeogénesis hepática en el período interprandial.

En el período posprandial, la hiperglucemia induce un rápido incremento de la secreción de insulina acorde a la ingesta, en forma bifásica, inhibiendo la neoglucogénesis y estimulando la captación de glucosa en el músculo y tejido graso (Cuadro 1).



Cuadro 1. Curvas de acción de las diferentes insulinas

Modificado de: Diabetes Teaching Center at the University of California, San Francisco

En la célula beta la insulina forma dímeros o hexámeros en presencia de zinc. La forma de almacenamiento tanto en los gránulos secretorios como en preparados farmacológicos es el de hexámeros.

La forma biológicamente activa de la insulina es el monómero. Estos conceptos son claves para comprender la acción de los diferentes preparados farmacológicos.

Tipos de insulina

Conocer la farmacocinética de las diversas insulinas disponibles es fundamental para plantear un plan terapéutico con el objetivo de mantener el control de la glucemia lo más próximo posible al de un paciente sano.

Es posible clasificar las insulinas de acuerdo a los siguientes criterios:

- según su fórmula química (origen), en humanas y análogos;
- según su velocidad de absorción y curva de acción (farmacocinética), en rápidas, intermedias y prolongadas;
- según su efecto clínico (reposición), en basales y bolos (prandiales y o correctores). Ver Cuadro 2.

Entre las humanas, existe la insulina rápida o regular y la de acción intermedia o NPH.

Los análogos son de acción ultrarrápida (lispro, aspártica y glulisina) y de acción prolongada (glargina, detemir).

Las insulinas de acción intermedia (NPH) y los análogos prolongados cumplen el papel de basales.

La rápida humana y análogos ultrarrápidos son utilizadas como bolos.

Las insulinas premezcladas o bifásicas han sido diseñadas para corregir tanto la glucemia basal como la posprandial en pacientes con DM2 en los cuales el tratamiento basal bolo es difícil de implementar.

Muchos pacientes con diabetes tipo 2 pueden lograr el control glucémico exclusivamente con insulinas de acción prolongada (tanto humana como análogos) que se utilizan como insulinas basales; otros requieren la asociación con insulinas prandiales de acción corta (humanas o análogos).

Insulinas humanas

Las insulinas humanas son producidas desde 1980 por tecnología ADN recombinante, gracias al desarrollo de la biotecnología. Son obtenidas utilizando *Escherichia coli* o levaduras, de acuerdo al laboratorio.

La molécula de insulina producida es químicamente idéntica a la producida por la célula beta pancreática, pero como todo producto biológico, por tratarse de moléculas grandes y complejas, factores como el proceso de fabricación, las condiciones de almacenaje y la biotransformación luego de su administración pueden generar productos con diferente eficacia y seguridad clínica. Esto aplica tanto a las insulinas humanas como a los análogos.

Tipos de insulina - Tiempos de acción					
Insulinas	Marcas comerciales	Laboratorio	Comienzo	Máximo	Duración
Humanas					
Rápida, regular o cristalina	Actrapid HM Humulin R Insubest R Wosulin R	NovoNordisk/Roemmers Lilly/Roche India/Libra India/Fármaco-uruguay	30 min	2-4 h	4-6 h
NPH	Insulatard Humulin N Insubest N Wosulin N	NovoNordisk/Roemmers Lilly/Roche India/Libra India/Fármaco-uruguay	1 1/2 - 2 h	4-12 h	12-18 h (24 h)
Análogos					
Rápidas	Aspártica - Novorapid Lispro - Humalog Glulisina - Apidra	NovoNordisk/Roemmers Lilly/Roche Sanofi-Aventis	5-15 min	60-90 min	2-4 h
Lentas	Detemir - Levemir Glargina - Lantus	NovoNordisk/Roemmers Sanofi-Aventis	2 h	—	18-24 h
Análogos bifásicos	Aspártica bifásica- Novomix Lispro 20/30 - Humalog mix	NovoNordisk/Roemmers	5-15 min	1-4 h	18-24 h

Cuadro 2. Tipos de insulina y tiempos de acción

Fuente: Grupo Ixchel

Insulina cristalina, rápida o regular

Es la insulina rápida más utilizada a nivel mundial debido a su bajo costo y larga experiencia en su uso.

La insulina en solución se autoagrega formando hexámeros, que luego de inyectados en el tejido subcutáneo deben disociarse en monómeros para difundirse en la circulación.

Por vía subcutánea tiene un inicio de acción a los 30 minutos, lográndose su nivel máximo entre las dos y las cuatro horas, por lo que está desplazado en relación al aumento fisiológico de la glucemia que sigue a la ingesta.

Por esta razón se debe administrar 30-45 minutos antes de a las comidas.

En tanto que su acción se puede prolongar entre 5 a 8 horas, tiene más riesgo de hipoglucemias posprandiales tardías.

La inyección intravenosa tiene acción casi inmediata y vida media de pocos minutos.

Insulina NPH

La insulina NPH (Neutral Protamin Hagerdon) es una suspensión de insulina con zinc y protamina que retrasa su absorción. Su aspecto es lechoso y tiene una variabilidad de 30 a 50% en un mismo individuo, por lo que se debe homogeneizar para que esta disminuya mezclándola sin agitarla, invirtiendo el envase 15 a 20 veces antes de su administración.

Solo se puede administrar por vía subcutánea. Inicia su acción entre los 90 minutos y las 2 horas, con un pico máximo de acción entre las 4 y las 12 horas. Su duración puede ser de hasta 18 horas (Cuadro 2). Es una insulina de acción intermedia que se utiliza para mantener una insulinemia basal y se puede mezclar con insulina regular y análogos ultrarrápidos.

La combinación de insulinas humanas, NPH y cristalina intenta imitar las curvas de insulinemia del paciente sano, pero por sus diferencias en el perfil de acción es difícil lograr imitar el patrón fisiológico de secreción pancreática.

Análogos de Insulina

Si bien ningún biológico imita de forma perfecta las curvas de insulinemia de una persona sana, desde la década de 1990 se han desarrollado análogos de insulina que intentan emular mejor este comportamiento (aumento bifásico con relación a las ingestas y manutención de insulinemia basal baja en los períodos interprandiales).

Los análogos de insulina se obtienen modificando la estructura primaria de la molécula de insulina, a través de variaciones en la secuencia o sustitución de aminoácidos. Estas modificaciones alteran en más o en menos la absorción desde el sitio de inyección.

Análogos de acción rápida

También se denominan insulinas ultrarrápidas. Son soluciones de aspecto cristalino.

Los análogos rápidos disponibles son (Cuadro 2):

- aspártica (Novorapid®)
- glulisina (Apidra®)
- lispro (Humalog®).

Los cambios en la secuencia de aminoácidos de estas insulinas determinan una menor tendencia a la autoasociación en hexámeros en el sitio de administración, lo cual determina una absorción más rápida cuando se compara con la insulina cristalina o regular.

Tienen un comienzo de acción más rápido, un pico más precoz (5 a 15 minutos) y una duración de acción más corta (2 a 4 horas). Estas características determinan que su administración deba ser inmediatamente antes o después de las comidas en casos de ingestas no predecibles (niños, ancianos).

La equivalencia entre insulina regular y análogos rápidos es 1U-1U.

La insulina aspártica ha sido aprobada para su uso durante el embarazo.

Entre las ventajas de los análogos rápidos se destacan:

- mayor flexibilidad en la administración,
- mejor control de la glucemia especialmente posprandial,
- menor tasa de hipoglucemias tardías,
- la decisión de su indicación es clara en niños y particularmente en adultos con horarios impredecibles de ingestas y actividad.

Análogos de insulina de acción prolongada

Los análogos de acción prolongada disponibles son (Cuadro 2):

- detemir (Levemir®)
- glargina (Lantus®)

Estas insulinas de acción prolongada, debido a la menor variabilidad y mayor duración de acción, reproducen mejor que la NPH la insulinemia basal. Su administración es exclusivamente subcutánea y no se pueden mezclar con otras insulinas.

A diferencia de la insulina NPH, los análogos lentos de la insulina no tienen pico de acción. A través de tecnología ADN recombinante se modifica la molécula de insulina de tal forma que se enlentece su absorción y se prolonga el tiempo de acción.

En el caso de detemir, la prolongación de su efecto se logra aumentando la autoasociación de las moléculas de insulina en hexámeros-dihexámeros y a su asociación con la albúmina sérica, lo que determina aumento de la vida media de la hormona en el sitio de inyección y en la circulación. El efecto de este análogo tiene una duración de 16 a 20 horas.

Tiene menor potencia hipoglucemiante que la NPH, por lo cual se requieren mayores dosis, sin embargo produce menos hipoglucemias nocturnas y menor ganancia de peso que la NPH.

La afinidad de detemir por el receptor de insulina y por el receptor de crecimiento IGF1 no difiere de la insulina humana, por lo cual no se asocia con mayor potencial mitogénico.

Glargina es un análogo diseñado para ser poco soluble a pH neutro, por lo que precipita en el tejido subcutáneo, retardando su absorción. Por otra parte, forma hexámeros estables, ingresando a la circulación en forma lenta y continua prolongándose su acción por 24 horas.

A diferencia de detemir, glargina tiene mayor afinidad por el receptor de insulina y por el receptor de crecimiento IGF1, por lo cual tendría mayor potencial mitogénico. No se ha confirmado este efecto in vivo.

Entre las ventajas de los análogos de acción prolongada se encuentran:

- perfil de acción más plano,
- acción más predecible,
- duración más prolongada,
- administración en una (glargina) o dos (detemir) inyecciones por día,
- menor variabilidad individual,
- menor riesgo de hipoglucemia fundamentalmente nocturna,
- menor aumento de peso (detemir).

Este perfil de acción las transforma en la mejor elección como insulina basal, sin embargo hay que destacar que la NPH es una buena insulina para ser indicada a todo paciente que requiera insulino terapia. Por otra parte, dado su costo más elevado, no siempre se encuentran disponibles en la práctica clínica.

Insulinas premezcladas

También denominadas insulinas bifásicas, han sido diseñadas para corregir tanto la glucemia basal como la posprandial. Se utilizan fundamentalmente en diabéticos tipo 2 como forma de implementar un régimen más sencillo con menos número de inyecciones, logrando incluir en una sola inyección tanto insulina basal como prandial. Como desventaja se puede considerar su régimen menos flexible por la imposibilidad de realizar ajustes de la insulina por separado.

Existen varias preparaciones de premezclas de insulinas humanas o de insulinas basadas en análogos, no todas presentes en los diferentes países latinoamericanos, aunque a modo de ejemplo se considerarán las siguientes:

- insulina premezcla 70/30: mezcla de insulinas humanas que contiene 70% de NPH y 30% de regular.
- insulina premezcla bispártica 70/30: mezcla de 70% de aspártica protaminizada (acción intermedia) con 30% de análogo ultrarrápido (aspártica).
- insulina premezcla lispro protaminizada 75/25: mezcla de 75% de lispro protaminizada (acción intermedia) con 25% de análogo ultrarrápido (lispro).

Nuevas insulinas

Análogos ultraprolongados: insulina degludec

Pertenece a una nueva generación de análogos de insulina con mayor tiempo de acción y seguridad de los tratamientos basales. Es tan efectiva como la glargina, pero reduce significativamente el riesgo de hipoglucemias nocturnas. Luego de la inyección, los dihexámeros de insulina degludec se autoasocian formando largas cadenas de multihexámeros. Estas estructuras largas y estables se disocian lentamente en unidades más pequeñas resultando en una lenta liberación de monómeros de insulina. Se administra una vez al día en tanto su vida media es de 25 horas.

Fuentes:

1. Benzanila C, Sanzana G, Soto N. Uso clínico de la insulina y autocontrol. En: García de los Ríos M. Diabetes mellitus. 3a ed. Santiago de Chile, 2014; p. 115-135
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Diabetes Care 2012 June; 35(6): 1364-1379. [Acceso el 31 de octubre de 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3357214/pdf/1364.pdf>
3. Grupo Ixchel, Diabetes Uruguay. Insulinización en el joven y el adulto. Colonia, Uruguay. Abril 2011. [Acceso el 31 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.ixchel.com.uy/wp-content/uploads/2011/05/Reflexiones-y-conclusiones3.pdf>
4. University of California, San Francisco. Diabetes Teaching Center. Diabetes Education Online. Types of insulin. s.f. [Acceso el 31 de octubre de 2013]. Disponible en inglés en: <http://dte.ucsf.edu/types-of-diabetes/type2/treatment-of-type-2-diabetes/medications-and-therapies/type-2-insulin-rx/types-of-insulin/>. Disponible en español en: <http://dte.ucsf.edu/es/tipos-de-diabetes/diabetes-tipo-2/tratamiento-de-la-diabetes-tipo-2/medicamentos-y-terapias-2/prescripcion-de-insulina-para-diabetes-tipo-2/tipos-de-insulina/>
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2013. Diabetes Care. 2013 Jan; 36 Suppl 1:S11-66. doi: 10.2337/dc13-S011. [Acceso el 31 de octubre de 2014]. Disponible gratuitamente en: http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.full.pdf+html
6. Wikipedia. Insulina. [Acceso el 31 de octubre de 2014]. Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Insulina>

Responsables:
 Dra. Silvia García
 Dra. Natalia Miranda
 Dra. Cristina Ferrand
 Dra. Virginia García
 Edición revisada 2014