

# Tipos de insulina

Manel Mata Cases

Médico de familia. Centro de Atención Primaria La Mina, Institut Català de la Salut, Sant Adrià de Besòs (Barcelona). Grupo DAP.Cat (Diabetis en Atenció Primària Catalunya). Unitat de Suport a la Recerca de Barcelona Ciutat de l'Institut Universitari IDIAP-Jordi Gol. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III. Miembro de la redGDPS

## INTRODUCCIÓN

En condiciones fisiológicas, la insulina se segrega siguiendo dos patrones diferentes. Uno ocurre de forma continua, que es el conocido como «patrón basal» y cuyo objetivo es mantener la homeostasis de la glucosa en estado de ayunas, y el otro es una secreción de insulina en respuesta a la ingesta, y es el denominado «patrón prandial».

Las «insulinas basales» intentan simular el patrón basal, fundamentalmente inhibiendo la producción hepática de glucosa, para mantener al paciente cerca de la normoglicemia en ayunas. La secreción de insulina basal representa aproximadamente el 50 % de la producción total de la insulina en 24 horas. En cambio, las insulinas prandiales pretenden replicar el pico de secreción de insulina que se produce tras la ingesta de alimentos.

## INSULINAS BASALES

Se consideran insulinas basales aquellas que cubren los requerimientos continuos de insulina entre las comidas. Idealmente, deberían tener una acción «plana», aunque entre ellas difieren en su inicio de acción, pico máximo y duración máxima (tabla 1), y también en la variabilidad en su absorción.

### *Insulina neutral protamine Hagedorn*

La *neutral protamine Hagedorn* (NPH) es una insulina humana de acción intermedia que se obtiene añadiendo protamina a la insulina humana regular. Presenta un pico de acción máxima entre las 4 y 6 horas y su duración efectiva es de 12 horas. Se puede administrar en una o dos dosis, en combinación con fármacos orales. Generalmente, se inicia su administración a la hora de dormir para reducir el

riesgo de hipoglucemia nocturna. Aunque no replica adecuadamente el patrón fisiológico basal, por su menor coste, constituye la opción más coste-efectiva, por lo que en algunas guías se sigue recomendando su uso como pauta de insulinización inicial. Es preciso agitarla enérgicamente antes de su administración para garantizar su homogeneización y así evitar variaciones en las unidades administradas y en su absorción.

### *Insulina detemir*

Es un análogo soluble de insulina que se obtiene de *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante, sumando a la molécula de insulina el ácido mirístico, que forma un complejo que se une de forma reversible a la albúmina, con lo que su absorción se hace más lenta y se prolonga su duración de acción. Al igual que la glargina, tiene una menor variabilidad en su absorción, en comparación con la NPH.

La duración de acción de la detemir es dependiente de la dosis. Es de 12 horas para dosis de 0,2 U/kg y de 20 horas para dosis de 0,4 U/kg. En aproximadamente un tercio de los pacientes (en algunos trabajos llega hasta el 50 %), será preciso administrar dos dosis de detemir para cubrir de forma adecuada las 24 horas, y suele requerir mayores dosis (20-30 % más) que de glargina y NPH.

Si se utiliza en combinación con antidiabéticos orales o añadida a un análogo del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1), se recomienda usar detemir una vez al día, inicialmente en dosis de 0,1-0,2 U/kg o de 10 U en pacientes adultos y, posteriormente, ajustar según las necesidades individuales del paciente. Cuando se añade un arGLP1 a la detemir, se aconseja reducir al principio la dosis de detemir en un 20 % para minimizar el riesgo de hipoglucemia y ajustarla posteriormente.

**Tabla 1.** Insulinas comercializadas en España (febrero de 2017)

Insulina			Viales	Plumas	Inicio	Pico máximo	Duración	Aspecto
Prandiales	Ultrarrápidas	Aspart		NovoRapid FlexPen®	10-15 min	1-2 h	3-5 h	Claro
		Glulisina	Apidra®	Apidra Solostar®				
		Lispro	100 UI/ml	Humalog®				
	200 UI/ml			Humalog KwikPen 200®				
Rápidas		Actrapid® Humulina Regular®	Actrapid Innolet®	30 min	2-4 h	6 h	Claro	
Basales	Intermedias	NPH	Insulatard® Humulina NPH®	Insulatard FlexPen® Humulina NPH KwikPen®	1-2 h	4-8 h	12 h	Turbio
	Prolongadas	Glargina	100 UI/ml	Abasaglar KwikPen® (biosimilar)	1-2 h	Sin pico	20-24 h	Claro
			Lantus®	Lantus Solostar®	1-2 h	Sin pico	20-24 h	Claro
		300 UI/ml	Toujeo Solostar®	3-4 h	Sin pico	24-36 h	Claro	
	Detemir		Levemir FlexPen® Levemir Innolet®	1-2 h	Sin pico	12-18 h	Claro	
Degludec		Tresiba 100 FlexTouch®	1-2 h	Sin pico	24-42 h	Claro		
Mezclas	Con insulina humana	Rápida + NPH	Mixtard 30® Humulina 30:70®	Mixtard 30 Innolet® Humulina 30/70 KwikPen®	30 min	Doble	12 h	Turbio
	Con análogos de insulina	Aspart + NPA		NovoMix 30 FlexPen® NovoMix 50 FlexPen® NovoMix 70 FlexPen®	10-15 min	Doble	12 h	Turbio
		Lispro + NPL		Humalog Mix 25 KwikPen® Humalog Mix 50 KwikPen®	10-15 min	Doble	12 h	Turbio

### Insulina glargina

Es un análogo de insulina que se obtiene por tecnología de ADN recombinante de *Escherichia coli* en el que se ha sustituido asparagina por glicina en la posición 21 de la cadena A de la insulina, y se han añadido dos moléculas de arginina en la posición 30 de la cadena B. El inicio de acción es más lento que el de la insulina NPH humana, y su perfil de acción, más suave y sin picos, y presenta una duración de acción prolongada de hasta 18-24 horas. También tiene una menor variabilidad en su absorción que la NPH, por lo que reproduce mejor la secreción basal fisiológica de insulina. Debe administrarse una vez al día a cualquier hora, pero todos los días a la misma hora, aunque es preferible administrarla por la mañana cuando aparecen hipoglucemias nocturnas. La inyección de insulina glargina una vez al día alcanza niveles de estado estacionario 2-4 días después de la

primera dosis. Excepcionalmente, en algunos pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1, se pueden requerir dos inyecciones al día para cubrir estrictamente las 24 horas del día.

Los pacientes que vayan a pasar de NPH dos veces al día a una única dosis diaria con glargina U-100, deben reducir su dosis diaria de insulina basal entre un 20 y un 30 % durante las primeras semanas de tratamiento, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia nocturna y matutina. Cuando se pasa de una dosis de NPH a glargina, se debe mantener la misma dosis.

### Glargina biosimilar

El biosimilar es un medicamento semejante al fármaco biológico de referencia (insulina glargina U-100), y tiene

una calidad comparable, un perfil de acción similar y una eficacia equivalente. Las fichas técnicas de glargina U-100 y glargina biosimilar U-100 son casi superponibles; por tanto, todas las consideraciones que hemos hecho sobre el uso de glargina son aplicables al biosimilar. Sin embargo, la biosimilar, por haberse comercializado más recientemente, está sujeta a un programa de comunicación de efectos adversos atribuibles a esta insulina.

### **Insulina glargina U-300**

Es una formulación de glargina con una concentración de 300 U/ml. Esto supone una reducción del volumen de inyección a 1/3, con una superficie de precipitado más pequeña que da lugar a una liberación de glargina más sostenida y un perfil farmacodinámico y farmacocinético más plano y prolongado. En ensayos comparativos con glargina U-100 en pacientes con DM tipo 2, se asocia a un menor riesgo de hipoglucemias, especialmente nocturnas, con una reducción de la hemoglobina glucosilada y cambios en el peso similares.

La dosis inicial en pacientes con DM tipo 2 es de 0,2 U/kg. Si se cambia de insulina glargina (1 o 2 veces al día) o de una insulina basal una vez al día a glargina U-300 una vez al día, puede mantenerse la misma dosis total. En el caso de que se quiera pasar de insulinas basales diferentes de glargina administradas dos veces al día a glargina U-300 una vez al día, la dosis inicial de esta debe reducirse un 20 % de la dosis total previa. Debe tenerse en cuenta que, en los ensayos clínicos, tras el ajuste de dosis inicial se necesitó una dosis entre el 10 y el 18 % más alta con glargina U-300 para conseguir los mismos niveles de glucemia, por lo que se debe monitorizar la glucemia diariamente y subir la dosis progresivamente si es preciso.

Por el contrario, en caso de cambiar de glargina U-300 a glargina U-100 u otras insulinas basales, se debería reducir la dosis en un 20 %. En todos los cambios se recomienda una monitorización de glucemia capilar estrecha, con posteriores ajustes cada 3-7 días.

### **Insulina degludec**

Es un análogo de insulina obtenida de *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología de ADN recombinante. Se diferencia de la insulina humana por la delección del último aminoácido de la cadena B y la adición de un ácido glutámico unido desde la LysB29 al ácido graso hexadecanoico. Esto le confiere la propiedad de formar multihéxameros

tras la inyección subcutánea, lo que da lugar a un depósito soluble subcutáneo, con lo que se consigue una secreción estable y una semivida superior a 24 horas. La duración de la acción mayor es de 42 horas con una variabilidad cuatro veces menor que la de la glargina U-100, con la misma eficacia y con menores tasas de hipoglucemias nocturnas. Por tanto, es la insulina basal de acción más prolongada. Se aconseja su administración diaria y a la misma hora, pero las características descritas permiten una alta flexibilidad en su administración, con períodos de tiempo entre dos dosis que van desde un mínimo de 8 horas hasta un máximo de 42 horas. Para algunos pacientes esta flexibilidad de horario, especialmente cuando dependen de cuidadores para su administración, puede ser muy importante.

La dosis inicial diaria recomendada es de 10 U, seguidas de ajustes individuales en la dosis. Cuando se añade un ar-GLP1 a la degludec, se recomienda reducir la dosis de esta un 20 % para minimizar el riesgo de hipoglucemia y monitorizar la glucemia diariamente para su ajuste posterior.

Aunque existe una presentación de 200 U/ml, por el momento solo está disponible en nuestro país la concentración de 100 U/ml.

Por su coste superior, en España se ha restringido su prescripción, mediante visado de inspección, a pacientes tratados con insulinas y análogos de acción prolongada que necesitan dos inyecciones basales diarias y que tengan riesgo relativamente alto de sufrir hipoglucemia.

## **INSULINAS PRANDIALES**

Son las insulinas de acción corta que permiten controlar las excursiones glucémicas posprandiales y constituyen un complemento a las insulinas basales para replicar el patrón fisiológico de secreción de insulina en respuesta a la ingesta de hidratos de carbono. Disponemos de insulina regular y análogos de esta, con perfiles de acción diferentes según se muestra en la tabla 1.

### **Insulina rápida**

Se denomina también insulina regular o insulina cristalina. Es una insulina humana que no incluye sustancias que retarden su absorción. Tras su inyección subcutánea, su acción se inicia a los 30 minutos, su pico máximo se produce entre las 2 y 4 horas y su duración máxima es de 6 horas. De acuerdo con este perfil de acción, la insulina rápida se puede pautar cada 6 horas antes de las tres comidas junto

con insulina retardada por la noche, o bien antes de una o varias de las tres comidas principales, añadida a una pauta de base de insulina retardada en una o dos dosis. Todas se presentan en concentración de 100 U/ml y algunas de ellas también disponen de viales para su uso con jeringa convencional. Presentan un mayor riesgo de hipoglucemias que los análogos rápidos, por lo que han ido perdiendo progresivamente protagonismo en las pautas de múltiples dosis.

### **Análogos ultrarrápidos**

Las insulinas lispro, aspart y glulisina presentan un perfil de acción y una eficacia clínica muy similar. En la insulina lispro se ha modificado el orden de los aminoácidos prolina-lisina en las posiciones 28 y 29 de la cadena B (lys-pro), en la aspart se ha sustituido la prolina por ácido aspártico en la posición 28 de la cadena B y en la glulisina se ha sustituido la asparagina por lisina en la posición 3 de la cadena B, y la lisina por glutamato en la posición 29.

Tras su inyección subcutánea, su acción se inicia a los 5-15 minutos, su pico máximo se produce entre los 30 y 90 minutos y su duración máxima es de 3 a 4 horas; por tanto, es más rápida y corta que la insulina humana regular (tabla 1). A diferencia de la insulina regular, que ha de administrarse unos 15-30 minutos antes de las comidas, la principal ventaja de los análogos es que se pueden administrar justo antes o incluso después de la ingesta, lo que permite una mayor flexibilidad de horarios y ajustar la dosis a la cantidad de hidratos de carbono ingerida, lo cual es especialmente útil en pacientes con DM tipo 1.

A pesar de que los estudios muestran un mejor control de las glucemias posprandiales y una menor incidencia de hipoglucemias que en la insulina regular, no se ha observado una mejora relevante en el control glucémico.

Actualmente se dispone de una presentación de lispro en concentración de 200 U/ml (tabla 1) que puede ser útil en pacientes que requieren dosis elevadas de insulina prandial. La cantidad máxima de lispro que puede administrarse en una inyección es de 60 U. En nuestro país se ha autorizado su prescripción en pacientes que precisan más de 20 U de insulina rápida al día.

### **INSULINAS PREMEZCLADAS**

Aportan en una combinación fija un componente basal y otro prandial, todas en concentración de 100 U/ml. Se obtienen mediante la mezcla de una insulina intermedia e insulina regular o con un análogo ultrarrápido en el mismo dispositivo de inyección. Las presentaciones disponibles en el mercado tienen distintas proporciones de insulina prandial (25, 30, 50 y 70 %) (tabla 1). Estas características ofrecen una acción mixta, prandial e intermedia, que permite su uso en dos inyecciones al día, lo que ha constituido la pauta más frecuente en nuestro país antes de la aparición de las pautas basal bolo. En general, presentan un mayor riesgo de hipoglucemia que las pautas basal bolo y la necesidad de suplementos de hidratos de carbono en los períodos entre las comidas, lo que generalmente se asocia a ganancia de peso. Las mezclas deben agitarse antes de su uso para homogeneizar la dilución, con lo que adquieren una apariencia turbia, y así disminuir las variaciones en la cantidad de insulina rápida administrada.