
Tipos de insulina

Carlos Ortega Millán

Médico de familia del Centro de Salud de Pozoblanco, Granada

RESUMEN

Es básico y fundamental conocer, para el manejo terapéutico de la insulina, los diferentes tipos que en el momento actual disponemos en el mercado, conociendo su perfil de acción (inicio, pico máximo y duración) que nos lleve a saber cuál utilizar y cuándo.

Palabras clave: insulina, tipos, bolo, basal, prandial.

INTRODUCCIÓN

La llegada de la insulina hace 100 años fue un antes y después en el tratamiento de la diabetes y, desde entonces, su progresión ha sido intensa, más aún en estos últimos años, al lograr su reemplazo fisiológico con nuevas formulaciones que controlan las concentraciones de glucosa en sangre en cualquier momento del día. Desde la publicación del Consenso de insulización en diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS en 2017, se han producido escasas innovaciones en los tipos de insulina.

Recordemos que, fisiológicamente, la insulina se segrega siguiendo dos patrones diferentes²⁻⁵. Uno ocurre de forma continua, que es el conocido como «patrón basal» 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 denominado «patrón prandial». Esta es la base de investigar formulaciones de insulina que simulen esa respuesta fisiológica y que ha dado origen a denominarlas por un lado “insulinas basales” y, por otro, “insulinas prandiales”. En el período de 24 horas se estima que las ingestas son las responsables del 50 % del total de la insulina segregada por el páncreas y el otro 50 % correspondería a la secreción de insulina para mantener la homeostasis de la glucosa en el período de no ingesta.

Como norma general, el perfil de acción de cualquier tipo de insulina puede variar entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona, pues la duración de los efectos depende de la dosis, el lugar de inyección, la longitud de la aguja, la perfusión sanguínea, la temperatura, el

ejercicio físico y los errores en la técnica, por lo que es fácil entender la dificultad de conseguir el control glucémico deseado de “forma fisiológica”.

INSULINAS PRANDIALES

El mayor inconveniente de la insulina regular era que su perfil no se ajustaba al perfil de absorción de los HC en la ingesta, teniendo que administrar la inyección 15-40 minutos antes. En la década de los 90 aparecen los análogos de acción rápida que ya se aproximan más a la secreción fisiológica de insulina pancreática con un inicio de acción de 10-15 minutos y una duración más corta (3-4 horas), lo que permite ser inyectada justo antes o incluso al finalizar la ingesta, mejorando la excursión glucémica posprandial. El objetivo es controlar las excursiones glucémicas posprandiales, además constituyen un complemento a las insulinas basales para intentar replicar el patrón fisiológico de secreción de insulina en respuesta a la ingesta de hidratos de carbono (HC)⁶.

Análogos de acción rápida

Las insulinas Lispro, Aspart y Glulisina presentan un perfil de acción y una eficacia clínica muy similar. 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. A diferencia de esta, que ha de administrarse unos 15-40 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 diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Más reciente es la aparición de la insulina Fiasp®, que es una modificación de Aspart con dos nuevos excipientes, L-arginina y la niacinamida, que le confieren mayor rapidez de absorción con un efecto máximo hipoglucemiante entre 1 y 3 horas tras la inyección.

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 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.

Otra presentación es la Humalog Junior KwikPen® 100 unidades/ml, adecuada para pacientes que necesiten un ajuste más preciso de la dosis de insulina ya que libera dosis en pasos de 0,5 unidades, lo mismo le ocurre a la Apidra cartucho JuniorSTAR®.

Finalmente, la NovoRapid PumpCart® y la Fiasp PumpCart® solo deben utilizarse con un sistema de perfusión de bomba de insulina específico para este cartucho como las bombas de insulina Accu-Chek Insight® e Ypso Pump®.

Insulina humana de acción corta

Denominada 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 la 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 normalmente en vial para su uso con jeringa convencional,

excepto una que viene en pluma (Innolet®). Presentan un mayor riesgo de hipoglucemias que los análogos rápidos, por lo que han ido perdiendo progresivamente protagonismo en las pautas de múltiples dosis.

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, el pico máximo y la duración máxima, y también en la variabilidad en su absorción.

Insulina humana de acción intermedia

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 una suspensión por lo que es preciso agitarla enérgicamente antes de su administración para garantizar su homogeneización y así evitar variaciones en las unidades administradas y en su absorción.

Análogos de insulina de acción prolongada

Insulina detemir

La insulina detemir es un análogo soluble 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 la 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 depende 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 estudios 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 (arGLP-1), 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, se debe ajustar según las necesidades individuales. Cuando se añade un arGLP-1 a detemir, se aconseja reducir al principio la dosis en un 20 % para minimizar el riesgo de hipoglucemia y ajustarla posteriormente.

Insulina glargina

La insulina glargina es un análogo de insulina que se obtiene por tecnología de ADN recombinante de *Escherichia coli*. El inicio de acción, es más lento que el de la insulina NPH humana y su perfil de acción más suave y sin picos, presenta una duración de acción prolongada de hasta 18-24 horas. También tiene una menor variabilidad en su absorción que 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 DM1, se pueden requerir dos inyecciones al día para cubrir estrictamente las 24 horas.

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 cambia de una dosis de NPH a glargina, se debe mantener la misma dosis.

Insulina glargina biosimilar

El biosimilar es un medicamento semejante al fármaco biológico de referencia (I. 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, está sujeta a un

programa de comunicación de efectos adversos atribuibles a esta insulina. Así pues, se dispone de tres marcas de insulina glargina: Abasaglar®, Seemgle® y Lantus® (insulina glargina de referencia).

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 diabetes mellitus tipo 2 (DM2), se asocia a un menor riesgo de hipoglucemias, especialmente nocturnas, con una reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y cambios en el peso similares.

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 la 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 ajustar la dosis progresivamente si es preciso.

Por el contrario, en caso de modificar 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.

Existen dos presentaciones comerciales, Toujeo SoloStar® y Toujeo DoubleStar®, la diferencia es que esta última en cada pluma, puede administrar de 2 a 160 unidades en pasos de 2 unidades en una única inyección. La ventana de dosis de la pluma DoubleStar muestra el número de unidades a inyectar.

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 multihexámeros 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.

Está comercializada en dos concentraciones: 100 y 200 U/ml (dosis de 2-160 unidades en una inyección, en incrementos de 2 unidades). 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 necesiten dos inyecciones basales diarias y que tengan riesgo relativamente alto de sufrir hipoglucemia.

INSULINAS PREMEZCLADAS

Las insulinas premezcladas son combinaciones fijas de 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 y basal en el mismo dispositivo de inyección. Las presentaciones disponibles en el

mercado tienen distintas proporciones de insulina prandial (25, 30, 50 y 70 %). 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 de moverse (no agitar fuertemente) antes de su uso para homogeneizar la dilución, hasta que el contenido aparezca uniformemente turbio o lechoso.

COFORMULACIONES DE INSULINA CON arGLP-1

Existen actualmente dos coformulaciones (combinaciones de relación fija) titulables de una insulina basal y un arGLP-1 que, aunque están autorizadas, aún no se han comercializado en el momento de la redacción de este documento:

- IGlaxLixi (Soliquaâ 100 U/ 33 mcg por ml): es una combinación de insulina glargina 100 (iGlar) y lixisenatida (Lixi), arGLP-1 de acción corta. Se administra por vía subcutánea una vez al día, 1 hora antes de la primera comida del día.
- IDegLira (Xultophyâ 100 U/3,6 mg por ml): es una combinación de insulina degludec (IDeg) en combinación con un arGLP-1 de acción prolongada, liraglutida (Lira). Se puede administrar a cualquier hora, una vez al día, pero a la misma hora todos los días.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo del Algoritmo de la Fundación redGPDS. Consenso para la insulinización en diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. Diabetes Práctica 2017;08 (SuplExtr 4):1-24. Disponible en <http://www.redgdps.org/consenso-insulinizacion-dm2-redgdps/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-20171031>. Último acceso 13.1.22.
2. ADA. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care [Internet]. 1 de enero de 2021;44 (Supplement 1):S111-24. Disponible en: https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/S111
3. Mata Cases, M. Tipos de Insulina. Diabetes Práctica [Internet]. 2017;08 (Supl. Extr. 4):6-8. Disponible en: <http://www.redgdps.org/consenso-insulinizacion-dm2-redgdps/> Último acceso 13.1.22.
4. GirbésBorrás J, Escalada San Martín J, Mata Cases M, Gómez-Peralta F, Artola Menéndez S, Fernández García D, et al. Consenso sobre tratamiento con insulina en la diabetes Tipo 2. Endocrinol Diabetes Nutr. 2018 Mar;65 Suppl 1:1-8.
5. CIMA. Centro de información de medicamentos [Internet]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Último acceso 13.1.22.