

Seguridad de las insulinas

Sara Artola Menéndez

Internista. Centro de Salud Hereza. Leganés (Madrid)

La insulina fue aislada y administrada por primera vez en 1921. El uso terapéutico se extendió rápidamente por todo el mundo y cambió la vida de los pacientes diabéticos. Durante esta nueva era de la historia de la diabetes mellitus (DM), el objetivo primordial fue permitir una vida normal con menos síntomas, y evitar o retrasar la aparición de complicaciones. Las primeras insulinas, procedentes de buey y cerdo, eran de corta duración y tenían que administrarse varias veces al día. En la década de los 50 apareció la insulina de acción más prolongada, gracias a la adición de protamina y zinc; es la llamada insulina NPH. En 1980, los avances en la recombinación genética permitieron sintetizar la insulina humana. Posteriormente, se han obtenido los análogos de la insulina mediante cambios en la configuración de la cadena de aminoácidos o la incorporación de otras moléculas que modifican la absorción y su perfil de duración.

El principal efecto secundario de la insulina es la hipoglucemia; de ahí la búsqueda de nuevas formulaciones de insulina para minimizar esta limitación. Los análogos de acción prandial de los que disponemos en la actualidad (lispro, aspart y glulisina) poseen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas similares. Tienen la capacidad de disociarse rápidamente en monómeros en el tejido subcutáneo, de modo que el comienzo de acción es más rápido (5-15 min) y alcanzan una concentración máxima que dobla a la conseguida con insulina regular y en la mitad de tiempo. Además, como su desaparición es también más rápida, la incidencia de hipoglucemias es menor que con la insulina humana regular. Respecto a la insulina regular, tienen la ventaja de que se inyectan inmediatamente antes de las comidas, evitan la necesidad de tomar alimentos entre las horas habituales y la obligatoriedad de hacer comidas en período interprandial, lo que permite un horario de ingesta de alimentos flexible.

Las insulinas de acción basal surgieron porque las disponibles (NPH, lenta, semilenta y ultralenta) tenían una alta variabilidad, lo que las hacía poco adecuadas para el tratamiento. Se desarrolló, en primer lugar, la insulina glargina

y, posteriormente, la detemir. Los análogos premezclados al 25, 30, 50 y 70 % se utilizan en tres dosis diarias antes de cada comida, o en dos dosis diarias, antes del desayuno y de la cena, con la adición o no de una dosis de análogo prandial antes de la comida. Esta estrategia se usa generalmente en pacientes con DM tipo 2 (DM2) que llevan una vida regular, sobre todo ancianos, y redundan en una mayor comodidad debido al menor número de inyecciones.

Presentamos este monográfico de seguridad en el uso de las insulinas con una actualización de **Fernando Álvarez Guisasola** sobre el estado actual de las hipoglucemias según las distintas pautas de insulinas.

Otro efecto secundario es la ganancia de peso debida a la acción anabolizante sobre músculo, tejido óseo y tejido adiposo. También tiene cierto grado de retención hídrica, lo que favorece los edemas y el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Los grandes ensayos de 2008, diseñados para evaluar los efectos de la optimización del control glucémico en personas mayores (\pm 60 años) con DM2 evolucionadas y factores de riesgo cardiovascular (CV) previos sobre los eventos CV, mostraron el posible riesgo de las hipoglucemias. El estudio ACCORD¹ (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) tuvo que ser concluido precozmente a los 3,5 años por el incremento de la mortalidad CV y la no reducción del objetivo primario (infarto agudo de miocardio, accidente CV y muerte CV). El ADVANCE² (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-release Control Evaluation) y el VADT³ (Veterans Affairs Diabetes Trial), por su parte, aunque no mostraron aumento en la mortalidad CV, tampoco objetivaron mayores beneficios CV en el control glucémico estricto, aunque sí a nivel microvascular (microalbuminuria). **Vicente Berto- meu y Pilar Mazón** presentan su visión sobre la insulina y el riesgo CV.

Más recientemente, se ha descrito la posible asociación entre DM y cáncer. En su revisión, **Patxi Ezcurra** actua-

liza un debate que surgió en 2009, a partir de la publicación de cuatro estudios observacionales^{4,5} que apuntaban una posible relación entre el uso de insulina y el desarrollo de varios tipos de neoplasias. Los años sucesivos han puesto de manifiesto la aparición de esta asociación debido al estado de inflamación crónica de bajo grado que favorece el aumento de riesgo de cáncer en las personas con DM2.

Cobra un interés creciente la posibilidad de preservar la masa celular beta deficitaria con una insulinización precoz,

máxime si esta se puede llevar a cabo con insulinas basales con bajo riesgo de hipoglucemias. El estudio ORIGIN⁶, que desarrolla en su capítulo **Elías Delgado**, fue diseñado inicialmente para demostrar que si la insulina ayuda a normalizar la glucemia, ayudaría en último término a disminuir los eventos CV incidentes. Aunque este extremo no ha podido confirmarse, sí se concluye que es posible mantener el objetivo de control glucémico durante más de seis años y que la insulina glargina tiene un efecto neutro en los objetivos cardiovasculares y en el cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al., and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
2. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al., and the ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
3. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
4. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52 (9):1766-77.
5. Editorial Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009;52(9):1699-708.
6. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.