

INSULINAS (2ª parte) CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS y USO RACIONAL



Para el tratamiento de la Diabetes Mellitus (DM), actualmente disponemos de insulinas humanas (rápida, NPH) y análogos de insulina humana. Los análogos se han desarrollado gracias a la tecnología del ADN recombinante modificando la estructura de la molécula de insulina. Existen análogos tanto de acción rápida (aspart, fast-aspart, lispro y glulisina) como de acción prolongada (glargina, detemir y degludec). En este documento se abordarán los distintos tipos de insulinas disponibles, siguiendo la clasificación farmacocinética planteada en el Infarma vol.12, número 4, de marzo de 2021: “Insulinas: Tipos y Presentaciones”, sintetizando sus particularidades en relación a eficacia, seguridad, conveniencia de uso y eficiencia.

INSULINAS BASALES

Buscan simular el patrón basal de secreción de insulina, cubriendo los requerimientos entre las comidas¹. Entre ellas se distinguen las de acción intermedia y prolongada².

En general, todas las insulinas basales presentan la misma eficacia en lo referente al descenso de las cifras de glucemia, pero existen diferencias en cuanto al riesgo de hipoglucemias, sobre todo nocturnas. Por ello la elección ha de individualizarse, basándose en el perfil del paciente, criterios de seguridad y coste del tratamiento³.

INTERMEDIAS

Insulina NPH, *Neutral protamine Hagedorn* (NPH) o *isofánica* es una modificación de la insulina regular o humana que se obtiene por adición de protamina, con el fin de retrasar su inicio de acción, y prolongar la duración de su efecto. Su pico de acción máximo se produce entre 4 y 8 horas tras su administración, teniendo una duración efectiva de 12 horas aproximadamente. No replica de forma adecuada el patrón fisiológico basal.

Insulina humana NPH: Neutral protamine Hagedorn	
Eficacia	Eficaz en la reducción de la HbA1c en DM tipo 1 y 2.
Seguridad	Gran variabilidad interindividual e intraindividual en la respuesta con mayor riesgo de hipoglucemias, sobre todo nocturnas ⁴ . Puede usarse en el embarazo.
Pauta de administración	Vía subcutánea (s.c.) Se recomienda comenzar su administración a la hora de dormir para contrarrestar la neoglucogénesis hepática nocturna que provoca la elevación de la glucemia en ayunas.
Coste	Menor coste, siendo una de las insulinas basales más eficientes.
Lugar en la terapéutica	
Es la insulina basal de referencia en varias guías terapéuticas por ser una de las opciones más eficientes, como pauta de isulinización inicial para DM tipo 2 ⁵ , entre ellas la Guía Terapéutica en Atención Primaria de la SeMFyC ⁶ y la Guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ⁷ . El consenso de la American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) propugnan la utilización de insulina glargina y detemir frente a NPH como insulina basal ⁸ .	

PROLONGADAS

Análogos obtenidos a partir de la modificación de la molécula de insulina humana, con la delección o adición de determinados compuestos, para así alterar su farmacocinética, de tal forma que se afecta principalmente la absorción del fármaco desde el tejido subcutáneo, consiguiendo con ello unos niveles en sangre más homogéneos y una acción más prolongada. Los análogos de acción lenta frente a NPH presentan una duración de acción más prolongada, menor variabilidad, más predictibilidad de acción y menos episodios de hipoglucemias⁹.

Indicadas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus en adultos, adolescentes y niños en general desde 1-2 años (consultar fichas técnicas), cuando se precise tratamiento con insulina.

Insulina glargina. Se añaden 2 aminoácidos y se sustituye un tercero, obteniéndose insulina glargina U-100. De esta manera se forman microprecipitados en el tejido subcutáneo, liberándose continuamente pequeñas cantidades de insulina, consiguiendo un efecto más constante durante 24 horas, que se caracteriza por no producir picos, reproduciendo de forma más fisiológica la secreción basal de insulina. Actualmente están comercializadas *Glargina U-100* (Lantus®); *Glargina biosimilar* (Abasaglar®, Semglee®), desarrollada a partir de la anterior, con una calidad y perfil de acción equiparables⁹ y *Glargina U-300* (Toujeo®) formulación de glargina a una concentración de 300 U/ml.

Análogos de acción prolongada: Glargina (U-100 y U-300)	
Eficacia	La eficacia sobre la reducción de la HbA1c administrada una vez al día con respecto a NPH administrada 1-2 veces al día es similar ⁴
Seguridad	Menor riesgo de hipoglucemia con respecto a NPH, especialmente nocturna ⁴ Glargina U-300: Efecto más plano y prolongado y, liberación más sostenida, con una duración de acción mayor, perfil más predecible y menor riesgo de hipoglucemia en comparación con glargina U-100. Sin embargo, pese a su duración de acción más prolongada respecto a la glargina U-100, su eficacia es modestamente menor por unidad administrada ¹⁰ .
Pauta de administración	Vía s.c. Glargina U-100: en general 1 vez al día, siempre a la misma hora. Glargina U-300: concentración 300 U/ml, tener en cuenta la diferencia de concentración para evitar el riesgo de errores de dosificación. Se reduce a 1/3 el volumen de inyección con una superficie de precipitado subcutáneo más pequeño. Administración 1 vez al día.
Coste	Presenta menor riesgo de hipoglucemias con respecto a NPH, lo que mejora su balance coste-beneficio al incrementar su seguridad.
Lugar en la terapéutica	
De utilidad en pacientes con predisposición a las hipoglucemias recurrentes y nocturnas, mal control metabólico con NPH o pacientes dependientes o que tengan dificultad para la administración de más de una dosis de insulina al día ^{7,11} . La ADA/EASD propugnan su utilización, y la de insulina detemir frente a NPH como insulina basal ⁵	

Insulina detemir. Se añade un ácido graso formando un complejo que se une de forma reversible a la albúmina, lo que ralentiza su absorción y prolonga su efecto, confiriéndole un perfil de acción “plano”. Su duración y efecto total son proporcionales a la dosis administrada (12-18 horas).

Análogos de acción prolongada: Detemir	
Eficacia	En DM tipo 1: eficacia hipoglucemiante similar a NPH ¹² . En DM tipo 2: las evidencias comparativas disponibles realizadas frente a NPH en pacientes son limitadas y no permiten establecer ventajas en cuanto a eficacia ^{13,14} .
Seguridad	Menor incidencia de hipoglucemias nocturnas que NPH sin diferencias significativas en cuanto a hipoglucemias graves ni en número total de episodios de hipoglucemia ¹⁴ . Puede usarse en el embarazo.
Pauta de administración	Vía s.c. Puede administrarse en 1 ó 2 dosis diarias.
Coste	Coste superior a NPH y glargina.
Lugar en la terapéutica	
Puede ser de utilidad en pacientes en los que existe mal control metabólico con NPH o problemas de control ponderal con insulina NPH, o episodios de hipoglucemia recurrentes, o perfil glucémico irregular ^{7,15,16} .	

Insulina degludec. Tras una serie de modificaciones (delección de aminoácidos y adición de ácido glutámico), adquiere la propiedad de formar multihéxmeros tras su administración subcutánea, depositándose en este tejido, de forma que se consigue una secreción estable y continua, superior a 24 horas (hasta 42 horas).

Análogos de acción prolongada: Degludec	
Eficacia	Frente a insulina NPH no se ha comparado. Frente a glargina y detemir se ha mostrado no inferior en el control de la glucemia a corto plazo ^{17,18,19} .
Seguridad	Algunos estudios señalan menor riesgo de episodios hipoglucémicos nocturnos que glargina (por paciente 1,5 episodios menos al año en DM tipo 1 ¹⁷ , y 0,45 episodios menos al año en DM tipo 2 ²⁰), si bien estos estudios presentan algunas limitaciones. En un metanálisis ²¹ , insulina degludec frente a otros análogos de acción prolongada fue similar en eficacia sin presentar diferencias sustanciales en cuanto a hipoglucemias totales confirmadas o graves.
Pauta de administración	Vía s.c. 1 vez al día, preferiblemente a la misma hora. Flexibilidad en su administración: permite intervalos de tiempo entre dosis desde un mínimo de 8 horas hasta un máximo de 42 ²² .
Coste	Superior al resto de insulinas basales.
Lugar en la terapéutica	
Su financiación está restringida mediante visado de inspección (VI) y se circunscribe a “pacientes tratados con insulinas y análogos de acción prolongada, que requieran dos inyecciones basales diarias y presenten un riesgo alto de sufrir hipoglucemias” ²³ . Se recuerda que el VI, requiere que el paciente debe reunir una serie de criterios clínicos para autorizar su financiación, que han de estar además convenientemente registrados en su historia clínica.	

INSULINAS PRANDIALES

Persiguen replicar el pico fisiológico de secreción de insulina tras la ingesta de alimentos, permitiendo controlar el aumento de la glucemia postprandial. Complementan con las insulinas basales el tratamiento de la DM¹. Dentro de este grupo se encuadran las insulinas rápidas humanas y los análogos de insulina de acción ultrarrápida².

RÁPIDA

Regular o cristalina. Insulina constituida por cristales de insulina-zinc idéntica en todo a la insulina humana, no se le añade ningún tipo de aditivo que modifique su absorción. Su acción se inicia 30 minutos tras su administración, con efecto máximo entre las 1,5 a 3,5 horas de la misma y una duración de acción aproximada es de 5-8 horas.

Insulina rápida (regular o cristalina)	
Eficacia	Su eficacia hipoglucemiante es comparable a los análogos de insulina de acción rápida ²⁴ .
Seguridad	Puede utilizarse en el embarazo. Mayor experiencia de uso. Mayor riesgo de hipoglucemia postprandial y tardía que los análogos de insulina rápida ²⁵ , aunque sin diferencias significativas en la incidencia de hipoglucemias totales ²⁴ .
Pauta de administración	Puede administrarse por vía s.c. y por vía intravenosa (i.v.) (p.ej. para el tratamiento de la cetoacidosis diabética), actuando de forma inmediata. En general se suele pautar cada 6 a 8 horas, sola o en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada. Precisa inyectarse un mínimo de 30 minutos antes de la ingesta, lo que puede ser complicado para los pacientes.
Coste	Menor coste que los análogos.
Lugar en la terapéutica	
Insulina de primera elección hasta la aparición de los análogos ultrarrápida por experiencia de uso. Indicada en situaciones de urgencia por vía i.v.	

ULTRA-RÁPIDAS

Aspart, lispro y glulisina. Resultado de cambios en la estructura de una serie de aminoácidos a partir de la insulina humana regular para lograr una absorción más rápida y una duración de acción más corta, consiguiendo así remedar mejor el pico fisiológico de secreción de insulina postprandial. Su inicio de acción va desde los 10 a los 20 minutos tras su administración y duración de entre 2 a 5 horas. Indicadas en el tratamiento de la DM en adultos, adolescentes y niños debiendo consultar FT.

Análogos ultrarrápidos: Lispro, Aspart, Glulisina	
Eficacia	No existen diferencias en cuanto a eficacia y seguridad entre estos análogos ²⁶ .
Seguridad	Menos hiperglucemias postprandiales y tardías. La incidencia de hipoglucemias con glulisina, incluidas las graves y las nocturnas, es similar a lispro ²⁷ o insulina regular ²⁸ . Lispro y aspart pueden utilizarse en el embarazo (no hay datos de seguridad suficientes sobre glulisina a este respecto).
Pauta de administración	Vía s.c. Y en situaciones especiales la i.v. Pueden ser administrados antes, durante, o después de las comidas, permiten mayor flexibilidad de horarios. Ajuste de la dosis a la cantidad de hidratos de carbono ingeridos (utilidad en pacientes tratados con dosis múltiples de insulina).
Coste	Coste más elevado que insulina regular
Lugar en la terapéutica	
Actualmente la NICE recomienda utilizar los análogos antes de las comidas frente a la utilización de insulina regular en pacientes diabéticos tipo1 ²⁶ . En diabéticos tipo 2 los análogos ultrarrápidos no presentan ventajas en el control de la glucemia respecto a insulina regular, sin embargo, debido a su posología pueden mejorar la adherencia en estos pacientes. Si se precisa la adición de insulina prandial la elección debe basarse en la disponibilidad, preferencias del paciente y coste ²⁹ .	

Insulina **Fast-aspart**, autorizada desde 2017 en nuestro país, adiciona nicotinamida produciendo una absorción inicial más rápida, con un inicio de acción tras su administración de entre 3 a 10 minutos, pico de 1 a 3 horas y duración de entre 3 a 5 horas. Se puede administrar desde 2 minutos antes hasta 20 minutos después del inicio de las comidas³⁰. Comparte igual composición y forma farmacéutica que insulina aspart (NovoRapid®), con un inicio de acción más precoz y menor duración de su efecto³².

Análogos ultrarrápidos: Fast-aspart	
Eficacia	No inferior a insulina aspart en la reducción de HbA1c en pacientes con DM1 y DM2. En la reducción de la glucemia posprandial 2 horas tras la ingesta, no se encontraron diferencias con respecto a aspart en pacientes con DM2, pero sí en pacientes con DM1.
Seguridad	Comparada con insulina aspart, produce menos episodios de hipoglucemia graves o confirmados, en pacientes con DM1 y DM2, así como menos reacciones en el lugar de inyección. Puede utilizarse en el embarazo.
Pauta de administración	Vía s.c. 2 minutos antes de empezar a comer, con la posibilidad de administrarse hasta 20 minutos después del inicio de la comida, en combinación con insulinas de acción intermedia o prolongada ³² .
Coste	Coste más elevado que insulina regular, similar a resto de análogos ultrarrápidos.
Lugar en la terapéutica	
Misma recomendación que para el resto de análogos ultrarrápidos, aunque menor experiencia de uso.	

BIBLIOGRAFÍA

1. HM. Kronenberg, S. Melmed, KS. Polonsky, P. Reed Larsen. Williams Tratado de ENDOCRINOLOGÍA, 13ª edición, editorial Elsevier. Sección VIII Trastornos de los hidratos de carbono y del metabolismo, JB. Buse, KS. Polonsky, CF. Burant. Capítulo 30 Diabetes Mellitus tipo 2, Patrón temporal de secreción de insulina.
2. Artola Menéndez S, Mata Cases M, Ezkurra Loiola P, Navarro Pérez J, Martín González E. Consenso para la insulinización en diabetes mellitus tipo 2 de la RedGDPS. Suplemento Extraordinario. Diabetes practica. Actualización y habilidades en Atención Primaria. Diabetes Practica 2017; 08 (Supl Extr 4):1-24.
3. Girbés Borrás J, Escalada San Martín J, Mata Cases M, Gomez-Peralta F, Artola Menéndez S, Fernández García J, Ortega Millán C, Alvarez Guisasola F, Ferrer García J, Ezkurra Loiola P, Escobar Jiménez F, Fornos Pérez JA, Galindo Rubio M, Rica Echevarría I, Menéndez Torre E. Consenso sobre tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Endocrinol Diabetes Nutr. 2018;65(S1): 1 - 8 <http://www.seen.es> y <http://www.sediabetes.org>
4. Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Pa-tient-level meta-analysis of efficacy and hypogly-caemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100U/ml or neutral protamine Ha-gedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. Diabetes Res Clin Pract. 2017;124:57-65
5. Ezkurra P, coordinador. Fundación redGDPS. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. 2017. https://www.redgdps.org/gestor/upload/2018/2017%20Guia_Patxi_bolsillo.pdf
6. Guía Terapéutica en Atención Primaria basada en la selección razonada de medicamentos. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. 7ª edición. Mayo 2019
7. NICE. Type 2 diabetes in adults: management. Última actualización: diciembre de 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/Recommendations#drug-treatment-2>
8. INFAC Vol 25 N° 03 2017
9. Comisión Europea. Estudio informativo de consenso 2013. Todo lo que necesita saber sobre los biosimilares. Bruselas: Comisión Europea; 2013. Disponible en: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/es/renditions/pdf>
10. Riddle MC, Yki-Jarvinen H, Bolli GB, et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus mealtime insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. Diabetes Obes Metab 2015; 17:835-842
11. Díez Martínez A., Lloret Callejo A, Tirado Peláez MJ, Simarro Córdoba ME. Hoja de Evaluación de medicamentos de Castilla La Mancha. Vol vi nº 10, Año 2005.
12. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analogue insulin detemir with NPH insulin: a randomised open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. Diabetes Care. 2001; 24(2): 296-301.
13. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2005; 7(1): 56-64.
14. Raslova K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hancu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2004; 66(2): 193-201.
15. Portela Romero R, Represa Veiga S, García Ramos R. Insulina Detemir. Boletín de evaluación farmacoterapéutica de novos medicamentos. 2006
16. Ficha de evaluación terapéutica. Insulina Detemir. Comité de evaluación de nuevos medicamentos, Servicio Navarro de Salud. 2007
17. Heller S et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012; 379(9825):1489-97.
18. Mathieu C et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26 week extension. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(3):1154-62.
19. Thalange N et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes. 2015; 16:164-176
20. Garber AJ et al. Insulin degludec, an ultralongacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012; 379(9825):1498-507.
21. Ratner RE et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes. Obes. Metab. 2013; 15:175-84.
22. Ficha técnica AEMPS CIMA Tresiva®.
23. Arroyo V, García MR, De la Hija MB. Hoja de Evaluación de medicamentos de Castilla La Mancha, Vol xvii, nº 2 Año 2016. Insulina Degludec.
24. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Análogos de insulina de acción rápida versus insulina humana corriente en pacientes con diabetes mellitus (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
25. Consenso para la insulinización en diabetes mellitus tipo 2 de la RedGDPS. Suplemento Extraordinario. Diabetes practica. Actualización y habilidades en Atención Primaria. Diabetes Practica 2017; 08 (Supl Extr 4):1-24.
26. NICE. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. Última actualización: diciembre 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>
27. Dreyer M, Prager R, Robinson A, et al. Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. Horm Metab Res. 2005; 37(11):702-7.
28. Rayman G et al. Insulin glulisine imparts effective glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2006.
29. Deborah J Wexler Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. UptoDate mayo 2021
30. Ficha Técnica de Fiasp CIMA
31. Informe de Posicionamiento Terapéutico de insulina asparta (Fiasp®) en diabetes mellitus. IPT, 10/2018. V1

AUTORES: María Altabás Betancor, Erica Montes Gómez, Olaya Pedreira González, Ángela Martín Morales, Mercedes Plasencia Nuñez, Fidelina de la Nuez Viera

REVISORES: Ricardo Darias Garzón, Sara Quintana Arroyo. Especialistas en Endocrinología y Nutrición

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD. ISSN: 1889-0989.

Depósito Legal: GC 1103-2008.

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>.



Comité Editorial:

Presidente: Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).

Vocales: Mercedes Plasencia Nuñez (Farmacéutica), María Altabás Betancor (Médico de Familia), Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica), Elena López Muñoz (Farmacéutica), Ángela Martín Morales (Farmacéutica), M^º Elidia Guerra Rodríguez (Farmacéutica), Olaya Pedreira González (Farmacéutica).

Coordinadora: Erica Montes Gómez (Médico de Familia).