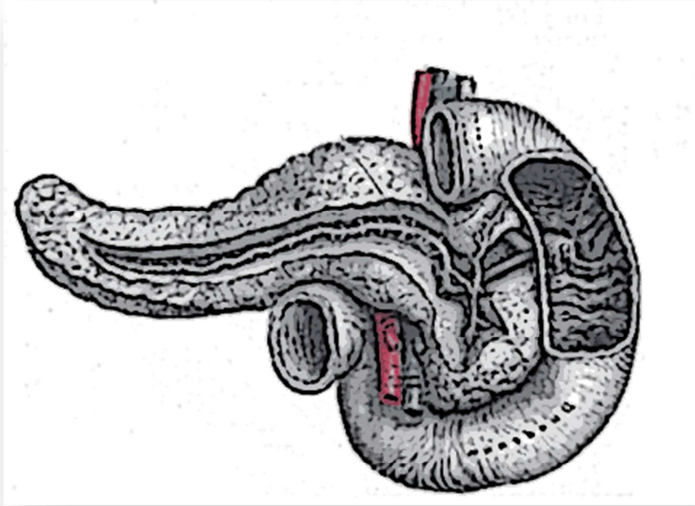


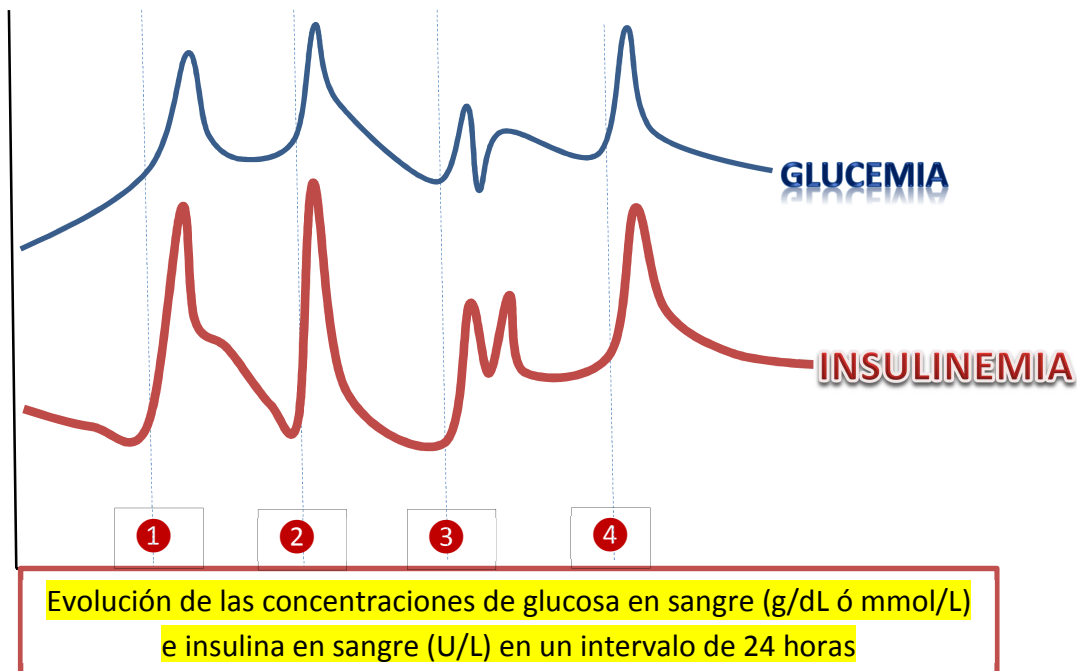
INSULINA

INTRODUCCIÓN.-

La primera identificación del páncreas y su relación con la insulina la llevaron a cabo *Mehring* y *Minkowski* en el año 1889.



[El páncreas es un órgano alargado, de entre 15cm y 23cm de largo, por 4cm de ancho y 5cm de grosor. Su peso oscila entre 70g y 120g, algo mayor en hombres que en mujeres. Se ubica (ver esquema) en una curvatura del duodeno hacia la izquierda, en la vertical del corazón].



①: DESAYUNO

INSULINAS

2: COMIDA

3: MERIENDA

4: CENA

Es fundamental que los diabéticos lleven a cabo cuatro ingestas diarias.

Tipo insulina	Marca ®	Composición	Inicio (h)	Máximo (h)	Duración (h)
RÁPIDA	Actrapid®	Insulina soluble	30 min.	1↔3 (h)	8 (h)
	Humulina soluble®		30 min.	1↔3 (h)	5↔7 (h)
	Apidra®	Insulina glulisina	15 min.	55 min.	1,5↔5 (h)
	Humalog®	Insulina Lispro	15 min.	0,5↔1,2 (h)	2↔5 (h)
	Novorapid®	Insulina Aspart	15 min.	1↔3 (h)	3↔5 (h)
INTERMEDIA	Humulina NPH®	I. isofánica	1 h	2↔8 (h)	18↔20 (h)
	Insulatard®		1,5 h	4↔12 (h)	24 h
	Humalog basal®	I. Lispro-protamina	1↔2 (h)	2↔8 (h)	18↔24 (h)
LENTA	Lantus®	I. glargina	C. equilibrio: 5↔18 (h)*		18↔24 (h)
	Levemir®	I. detemir	C. equilibrio: 6↔8 (h)*		18↔24 (h)
BIFÁSICAS	Humulina 30:70®	<i>Las insulinas bifásicas tienen las características cinéticas de cada una de las insulinas que las componen</i>			
	Mixtard 30®				
	Humalog Mix 25 KwP®				
	Humalog Mix 50 KwP®				
	Novomix 30®				
	Novomix 50®				
Novomix 70®					

*: Concentraciones de equilibrio alcanzadas al cabo de entre 2 y 3 días de iniciar tratamiento a razón de una administración diaria.

PRESENTACIONES DE INSULINAS COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA (MAYO 2014)

ACCIÓN	Marca Registrada	Presentaciones comercializadas
RÁPIDA	Actrapid®	1 vial 1ml 5 plumas <i>Innolet</i> ® 3ml
	Humulina soluble®	1 vial 10ml
	Apidra®	5 plumas <i>Optiset</i> ® 3ml 1 vial 10ml
	Humalog®	5 plumas <i>KwikPen</i> ® 3ml
	Novorapid®	5 plumas <i>FlexPen</i> ® 3ml
	INTERMEDIA	Humulina NPH®
Insulatard®		1 vial 10ml
		5 plumas <i>FlexPen</i> ® 3ml

INSULINAS

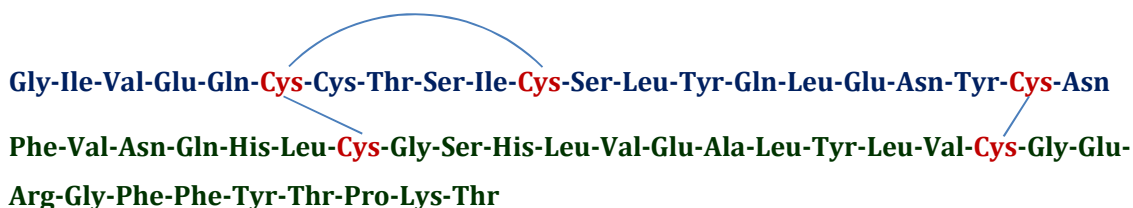
ACCIÓN	Marca Registrada	Presentaciones comercializadas
LENTA	Humalog basal®	5 plumas <i>KwikPen</i> ® 3ml
	Lantus®	5 cartuchos <i>Opticlik</i> ® 3ml
		5 plumas <i>Optiset</i> ® 3ml
		5 plumas <i>Solastar</i> ® 3ml
Levemir®	5 plumas <i>FlexPen</i> ® 3ml 5 plumas <i>Innolet</i> ® 3ml	
ACCIÓN BIFÁSICA	Humulina 30:70®	1 vial 10ml
		6 plumas <i>Pen</i> ® 3ml
	Mixtard 30®	1 vial 10ml
		5 plumas <i>Innolet</i> ® 3ml
	Humalog Mix 25 <i>KwikPen</i> ®	5 plumas 3ml
	Humalog Mix 50 <i>KwikPen</i> ®	5 plumas 3ml
	Novomix 30®	5 plumas <i>FlexPen</i> ® 3ml
	Novomix 50®	5 plumas <i>FlexPen</i> ® 3ml
Novomix 70®	5 plumas <i>FlexPen</i> ® 3ml	

Todas las presentaciones de insulina comercializadas tienen idéntica concentración:
100 ui/ml.

INSULINA.-

La [insulina](#) es una proteína *dimérica*, formada por dos péptidos designados A y B. Ambos péptidos se hallan unidos por puentes *disulfuro* (enlaces de cistina formados a partir de un aminoácido de cisteína de cada péptido).

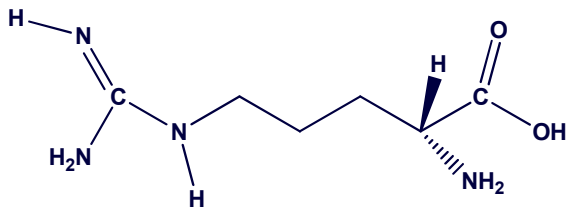
La estructura de la insulina es el siguiente:



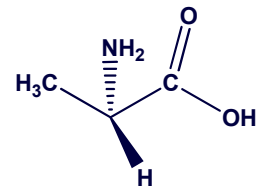
Los aminoácidos del **péptido A** están resaltados en **color azul**, excepto las **cisteínas** involucradas en puentes *disulfuro* (en rojo).

Los aminoácidos del **péptido B** están resaltados en **color verde**, excepto las **cisteínas** implicadas en la formación de puentes *disulfuro* con **cisteínas** del péptido A.

INSULINAS



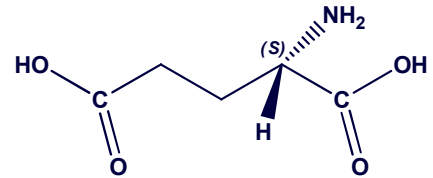
Arginina (Arg)



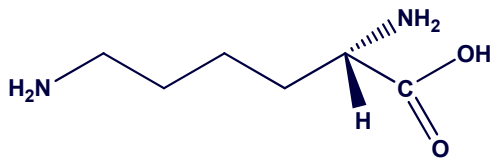
Alanina (Ala)



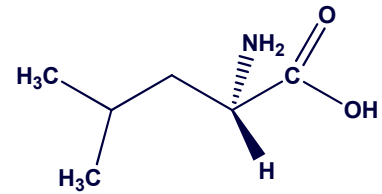
Glutamina (Gln)



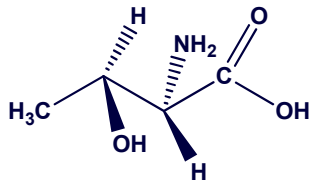
Glutámico (Glu)



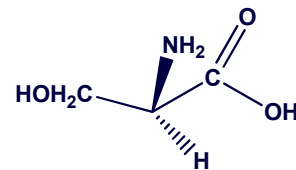
Lisina (Lys)



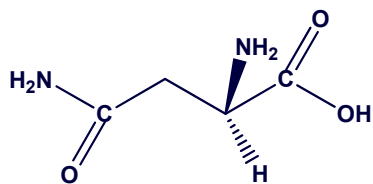
Leucina (Leu)



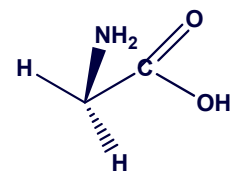
Treonina (Thr)



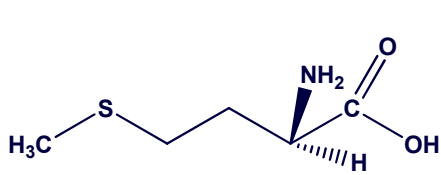
Serina (Ser)



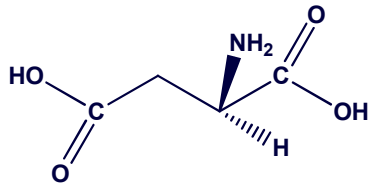
Asparagina (Asn)



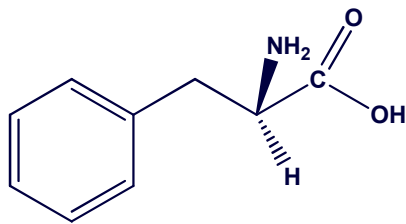
Glicina (Gly)
Sinonimia: Glicocola



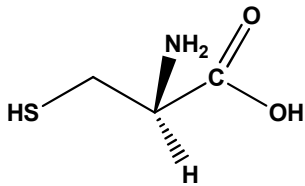
Metionina (Met)



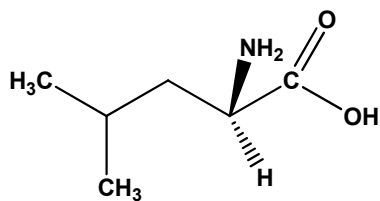
Aspártico (Asp)



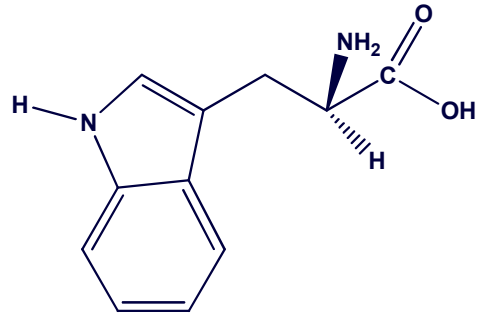
Fenilalanina (Phe)



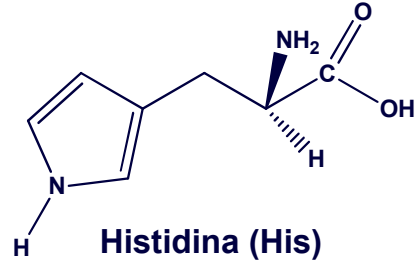
Cisteína (Cys)



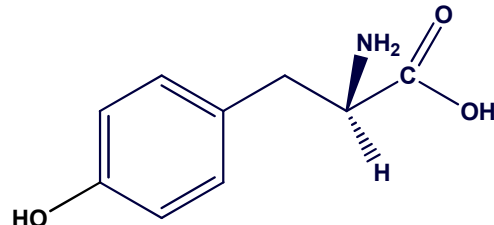
Isoleucina (Ile)



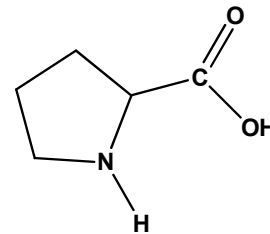
Triptófano (Trp)



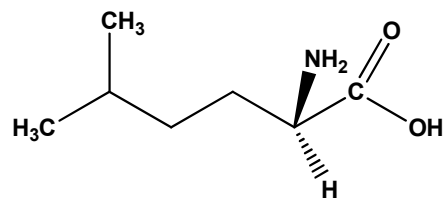
Histidina (His)



Tirosina (Tyr)

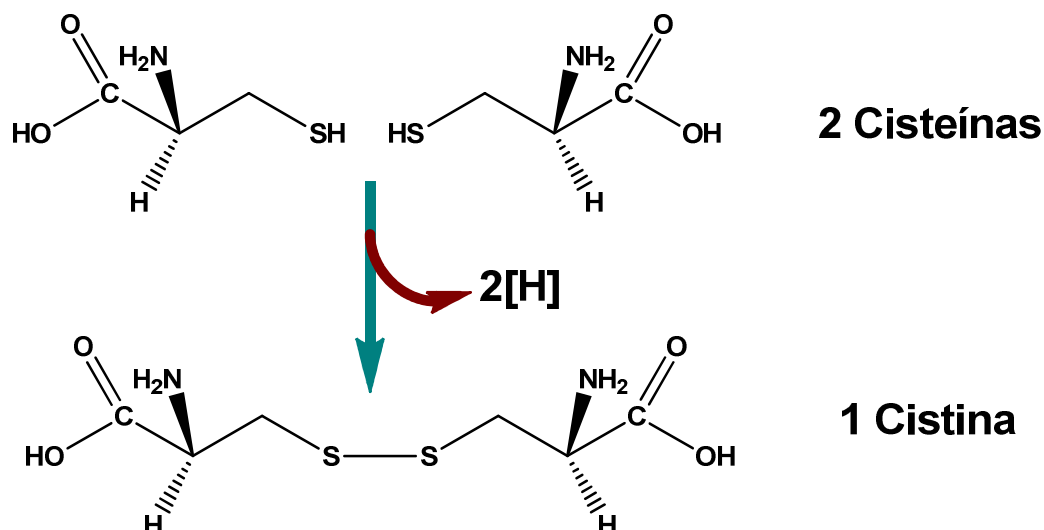


Prolina (Pro)



Valina (Val)

INSULINAS



DE LA INSULINA SOLUBLE A LOS PREPARADOS BIFÁSICOS

Las primeras preparaciones de insulina soluble obligaban a que los pacientes tuvieran que inyectarse la insulina varias veces al día. La investigación se dirigió a obtener formulaciones en las que la insulina se absorbiese lentamente desde el punto de inyección subcutánea, logrando una acción extendida en el tiempo y, consiguientemente, reduciendo el número de inyecciones diarias.

En las primeras preparaciones, la insulina se mezclaba con soluciones de goma arábiga, suspensiones aceitosas, emulsiones de lecitina o sustancias vasoconstrictoras. Ninguno de estas formulaciones dio los resultados esperados.

La **asociación de insulina soluble con protamina**, mediante enlaces no covalentes en preparados con un pH fisiológico, representó un punto de inflexión en el desarrollo de formulaciones de insulina de acción prolongada.

En el **año 1936** se comercializó un preparado de “**insulina-zinc-protamina**”. Y diez años más tarde, **en 1946**, se registró una formulación “**insulina-protamina**” preparada siguiendo la metodología desarrollada por *Hans Christian Hagedorn*. Desde entonces se conoce como Insulina **NPH** (**NPH**, de **Neutro Protamina Hagedorn**).

Al objeto de excluir proteínas extrañas en las preparaciones y retrasar la absorción, a la insulina NPH se añade zinc en cantidades variables. De esta manera, en el **año 1951** se desarrolló la familia de **suspensiones de insulinas “lente” (semilente, lente y ultralente)**.

Sin embargo, cuando se añadía una excesiva cantidad de zinc en las preparaciones se producían incompatibilidades físico-químicas con la insulina soluble. Para soslayar este problema surgieron las **insulinas bifásicas** (mezcla en el mismo preparado farmacéutico de una insulina de liberación prolongada y una insulina de acción inmediata). Las primeras que se comercializaron fueron *Rapitard*[®] (*Novo Nordisk Pharma*) e “insulina **NPH**/insulina soluble”. El fin buscado era disminuir la necesidad de administrar insulina de acción rápida entre horas. Sin embargo, en un principio se producía una gran variabilidad en la biodisponibilidad, inter-individual e *intra*-individual, en ocasiones hasta de un 80%.

La obtención de insulina humana mediante técnicas de ingeniería genética desplazó las preparaciones bovinas.

RESUMEN CRONOLÓGICO EN EL DESARROLLO DE LAS INSULINAS

- **1921:** Aislamiento y purificación de la insulina a partir del páncreas de cerdos por *Frederick Banting* y *Charles Best* (Canadá).
- **1936:** Obtención del primer preparado de insulina de acción prolongada: “Insulina-Zinc-Protamina”.
- **1946:** Desarrollo de la tecnología *Hagedorn* (de, *Hans Christian Hagedorn*): “Insulina-Protamina-Hagedorn” (más conocida como Insulina **NPH**).
- **1951:** Desarrollo de las insulinas tipo “lente” (Insulina NPH asociada a cantidades variables del ion zinc): “Insulina semilente”, “Insulina lente” e “Insulina ultralente”.
- **Década de 1970:** primeras preparaciones bifásicas (mezcla en un mismo preparado de insulina regular (insulina soluble de acción inmediata) con insulina de acción extendida: *Rapitard*[®] e “Insulina NPH/Insulina regular”
- **Siglo XXI:** Insulinas bifásicas modificadas (ver a continuación en este mismo informe)

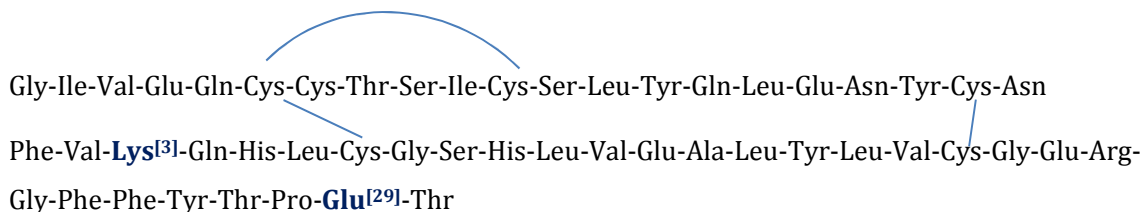
INSULINAS BIFÁSICAS

INSULINA GLULISINA.-

INSULINAS

En la cadena B del dímero de insulina, la asparragina (Asn) en posición 3 se sustituye por lisina (Lys); y la lisina (Lys) en posición 29 se sustituye por glutamato (Glu).

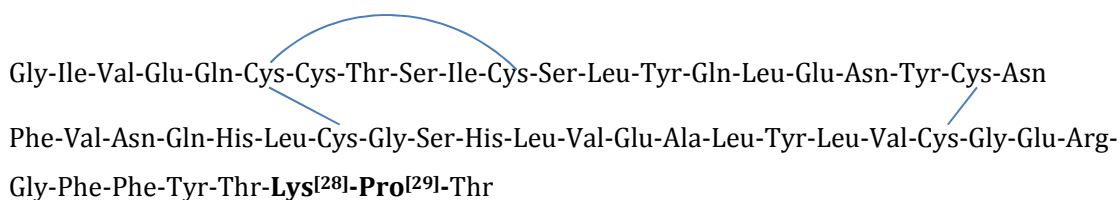
Su inicio de acción es rápido (~ **20 minutos**) y su duración de acción es breve (~ **4 horas**). Se administra 15 a 20 minutos antes de las comidas principales o 20 minutos después de iniciada.



La *Insulina glulisina* consigue un excelente control de la glucemia en adultos, pero su uso es más problemático en niños y mujeres embarazadas.

INSULINA LISPRO.-

Los aminoácidos del péptido B en posición 28 y 29 se intercambian de posición (-Lys-Pro-).



La *Insulina Lispro* tiene un inicio de acción más rápido que la insulina regular (soluble) [~ **15 minutos**] y duración de acción más breve [**2 a 5 horas**]. Se inyecta inmediatamente antes de iniciar una de las comidas principales. Logra un excelente control postprandial de la glucemia y de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), con mínimo riesgo de hipoglucemia. Es adecuada para su empleo en niños y mujeres embarazadas. También puede administrarse intravenosamente, tanto en *IV Bolus* (tratamiento de urgencia de la *cetoacidosis* metabólica) como en infusión continua durante los procedimientos quirúrgicos. La *Insulina Lispro* también se puede asociar con protamina en diversas

preparaciones comerciales bifásicas: *Humalog Mix 25 KwikPen*[®] y *Humalog Mix 50 KwikPen*[®]).

INSULINA ASPART.-

Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Tyr-Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys-Asn
 Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-
 Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-**Asn**^[28]-Lys-Thr

Insulina en la que el aminoácido asparragina (Asn) sustituye en la posición 28 al aminoácido prolina (Pro) en el péptido B.

La *Insulina Aspart* es tan eficaz como la insulina regular (insulina soluble) en el control de la glucemia postprandial, pero con menos riesgo de episodios hipoglucémicos. Al igual que la *Insulina Lispro* (ver antes), la *Insulina Aspart* se puede utilizar en niños y mujeres embarazadas. Y también, al igual que la *Insulina Lispro*, se puede formular asociada a protamina en preparaciones bifásicas (*Novomix 30*[®], *Novomix 50*[®] y *Novomix 70*[®]).

INSULINA ISOFÁNICA.-

También designada con el acrónimo **NPH** (**N**eutra **P**rotamina **H**agedorn [patronímio de *Hans Christian Hagedorn* quien patentó un preparado farmacéutico de insulina, comercializándolo en el laboratorio danés *Nordisk Insulinlaboratorium*, hoy día *Novo Nordisk*. Para poder desarrollar su preparado tuvo que adquirir los derechos a los descubridores canadienses de la insulina]).

INSULINA GLARGINA.-

Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Tyr-Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys-**Gly**^[21]
 Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-
 Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr-**Arg**^[30]-**Arg**^[31]

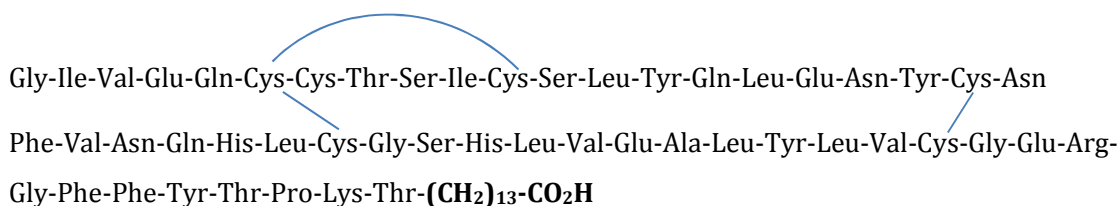
INSULINAS

En la *Insulina Glargina* el aminoácido *asparagina* en posición 21 del péptido A de la insulina está cambiado por glicina (Gly); y se han añadido dos aminoácidos arginina en el extremo C-terminal del péptido B.

A pH 4 se halla en forma soluble. Cuando se administra subcutáneamente forma un precipitado microscópico del que se libera muy lentamente Insulina Glargina a lo largo de las siguientes 24 horas tras la inyección. No hay variaciones bruscas de la concentración a lo largo de todo el período de acción (esto es, no se producen picos plasmáticos). Es muy ventajosa en relación a otros análogos de insulina, ya que se puede administrar en cualquier momento a lo largo del día, si bien es recomendable que la inyección diaria se realice a la misma hora.

El prolongado efecto de *Insulina Glargina* previene la hiperglucemia matinal que se produce en algunos pacientes. La *Insulina Glargina* se puede usar en niños a partir de los 2 años de edad.

INSULINA DETEMIR.-

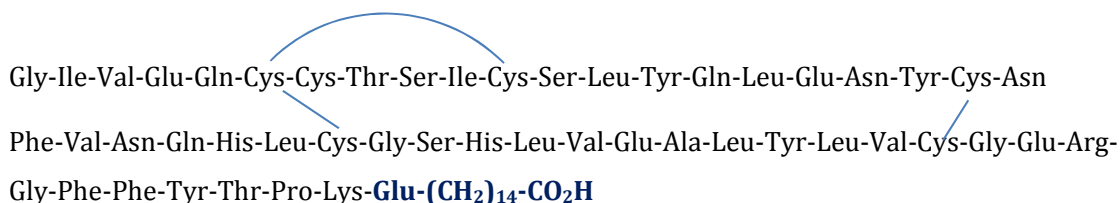


La *Insulina Detemir* es otra preparación de insulina bifásica de acción prolongada. La insulina ha sido modificada químicamente sustituyendo el aminoácido en posición 30 del péptido B por *ácido mirístico* (ácido graso de 14 átomos de carbono). Esta modificación química hace factible su unión reversible a la albúmina, dando lugar a una absorción lenta junto a un efecto prolongado y consistente, que se extiende durante 24 horas. Ello hace posible la administración cada 12 horas a 24 horas. Es tan efectiva como la *insulina isofánica (NPH)*, pero tiene menor variabilidad *intra*-individual y da lugar a menor ganancia ponderal. Es muy similar a la *Insulina Glargina*. Si acaso, la *Insulina Glargina* causa menos irritación en el sitio de inyección; y la *Insulina Detemir* da lugar a menos aumento de peso. *Insulina Detemir* se puede usar en niños a partir de los 2 años, así como en mujeres embarazadas.

INSULINAS

Un estudio en pacientes con diabetes tipo 2 muestra que dos preparados de insulina de acción prolongada, *Insulina Glargina* e *Insulina Detemir* causan menos episodios de hipoglucemia en relación a la *Insulina isofánica* (insulina **NPH**).

INSULINA DEGLUDEC.-



La *Insulina Degludec* es un análogo de la insulina de acción ultra-larga. El aminoácido en posición 30 del péptido B ha sido eliminado; y un *ácido hexadecanoico* (*ácido palmítico*) está unido a la lisina en posición 29 mediante un ácido glutámico espaciador. Tras la inyección subcutánea de *Insulina Degludec* las moléculas se auto-asocian en múltiples cadenas *hexaméricas* formando un precipitado del que se liberan a la circulación muy lentamente monómeros activos. Tiene una duración de acción de aproximadamente 42 horas, con una cinética muy favorable (la concentración aumenta y disminuye muy lentamente). La *Insulina Degludec* se podría administrar en una cómoda posología a razón de tres dosis semanales.

POSOLOGÍA DE LOS PREPARADOS FARMACÉUTICOS DE INSULINA.-

Se considera que el objetivo prioritario es lograr una curva de glucemia que se aproxime todo lo posible a la que se considera fisiológicamente normal (ver al principio del artículo). Aun cuando la prescripción de insulina (el ajuste de la posología y las revisiones periódicas) es muy complejo y debe ser realizado por un endocrinólogo con experiencia, a título informativo se indican las dos pautas de administración más usadas en la actualidad:

Dos dosis diarias, una antes del desayuno y otra por la tarde. Se elige un preparado de una insulina intermedia y una rápida. La popularidad de esta manera de proceder explica el auge de los preparados bifásicos, que mezclan en la misma formulación una insulina de acción rápida y otra de acción intermedia.

INSULINAS

Una dosis diaria (mañana o noche) de una insulina de acción prolongada y tres inyecciones de una insulina rápida antes de las comidas principales. Este protocolo de administración es más complejo, pero permite un horario más flexible de las comidas.

Zaragoza, 25 de mayo de 2014

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

Florentino Ballesteros, 11-13

50002 Zaragoza