
Terapia farmacológica: insulinas.

Pharmacological therapy: Insulins.

Luis Antonio Coello Kuón-Yeng *

RESUMEN

La presente revisión bibliográfica analiza en conjunto a las insulinas, formación, secreción, función de la insulina endógena y el uso de las insulinas exógenas para tratar diabetes mellitus y verificar su manejo clínico.

Palabras clave: Islotes de Langherhans. Células beta. Insulina. Diabetes mellitus. Hipoglucemia.

SUMMARY

This bibliographical revision analyzes insulins as a whole: formation, secretion, endogenous insulin function and use of exogenous insulins for treatment of diabetes mellitus, verifying their clinical handling.

Key words: Langherhans islets. Beta cells. Insulin. Diabetes mellitus. Hypoglycemia.

Historia de la insulina

En los anales de la Medicina, el descubrimiento de la función endócrina del páncreas ocurrió en 1869 por Paul Langhergans; y, la síntesis de insulina, para el tratamiento de la diabetes mellitus fue en 1922, por Frederick Banting; han aportado estratégicamente para reducir la morbi-mortalidad. Frederick Banting en 1922 usó por primera vez reemplazo de insulina a partir de extractos activos, y en 1923 se le concedió el Premio Nobel de Medicina¹.

Fisiología del páncreas endógeno, síntesis, estructura molecular y función de la insulina

El páncreas es un órgano retroperitoneal de función mixta, es decir, exógena y endógena. La función exógena la cumplen las células secretoras de los acini que secretan jugos digestivos en el duodeno, y los islotes de Langhergans que poseen cuatro tipos distintos de células; cada una con función única y específica; las principales son las beta y constituyen del 60 al 80% de cada islote, las células alfa representan del 25 al 30%; las delta cerca del 10% y las células PP, un 4 a 6%. Las células beta forman insulina; las células alfa, glucagón; las delta, somatostatina; y las PP, el polipéptido pancreático.

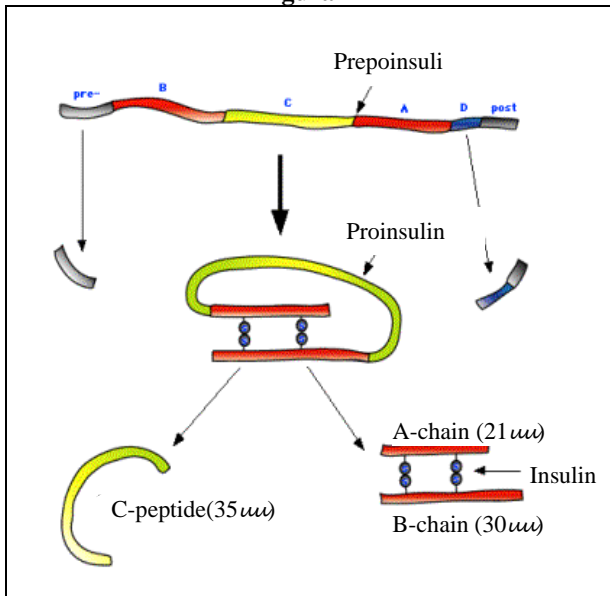
La insulina es una hormona cuyo peso molecular es de 5808d y está compuesta de 51 aminoácidos distribuidos en dos cadenas, la A que posee 21 aminoácidos y la B que tiene 30 aminoácidos; las dos cadenas A y B están unidas a través de dos puentes de disulfuro.

El proceso de síntesis de la insulina la realiza las células beta a partir de la proinsulina de peso molecular 11500d, es de cadena única compuesta de 110 aminoácidos; en el retículo endoplasmático rugoso es trasladado a proinsulina la cual posee 86 aminoácidos distribuidos en dos cadenas y unidos por enlaces disulfuro; esta proinsulina, cuyo peso molecular es de 9000d, es la precursora de la insulina humana. Figura 1.

La principal función de la insulina es regular la glucosa sérica, proveniente de la absorción intestinal de la dieta. Una vez que la glucosa pasa a la sangre, ésta estimula al páncreas para que forme insulina de una manera bimodal, la que regulará a la glucosa sérica determinando su captación, almacenamiento y uso en el organismo, más específicamente en el hígado, músculo, tejido graso.

* Médico Internista, hospital Naval de Esmeraldas, Ecuador.

Figura 1



Preproinsulina - 110 aminoácidos - 11500d
 Proinsulina - 81 aminoácidos - 9000d
 Insulina humana - 51 aminoácidos - 5808d

Gráfico que demuestra la síntesis de insulina humana a partir de la preproinsulina.

Fuente: tomado de: Goodman and Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica.

El mayor efecto de la insulina es en el hígado; aquí almacenará glucosa en forma de glucógeno; este efecto tiene lugar a través de tres mecanismos: la insulina inhibe la fosforilasa la cual desdobla el glucógeno hepático en glucosa; aumenta la capacidad de captación de la glucosa por el hepatocito, activando la glucocinasa que fosforila la glucosa intrahepatocitaria que no se difunde por la membrana celular; y por último, aumenta la síntesis del glucógeno al estimular la función de la enzima fosfofructocinasa¹.

Clasificación de las insulinas

Las insulinas de uso terapéutico se clasifican según su inicio de acción y duración de sus efectos. Existen en la actualidad cuatro tipos de insulinas: las de acción ultrarrápida, rápida, lenta y ultralenta. Cuadro 1.

Las insulinas en sus correspondientes preparaciones farmacéuticas existentes, se encuentran asociadas a agentes preservantes (fenol, m-cresol, methyl-parabenoato,) isotonzantes (glicerol, cloruro sódico), sustancias buffer (acetato, fosfato) y en ocasiones a determinados agentes retardantes de su absorción (protamina y zinc)^{2,3}.

Cuadro 1
***Análogos de insulina**

Familias de insulinas	Inicio de acción	Picos de acción	Duración de efectos
<i>Ultrarrápida</i>			
*Lispro	5-15 minutos	30-90 minutos	4-6 horas
*Aspart	5-15 minutos	30-90 minutos	4-6 horas
<i>Rápida</i>			
Regular	30 minutos	3-4 horas	5-7 horas
<i>Intermedias</i>			
NPH	2 horas	5-8 horas	12-14 horas
Lenta IZ	2-4 horas	10-12 horas	12-16 horas
<i>Ultralentas</i>			
Ultralenta EIZ	4-6 horas	10-16 horas	18-24 horas
*Glargina	2-4 horas	ninguno	20-24 horas
*Detemir	2-4 horas	ninguno	20-24 horas

Cuadro de clasificación de las insulinas según su tiempo de acción y duración de sus efectos.

Fuente: Nuevos abordajes terapéuticos de la diabetes mellitus tipo1).

Si revisamos la historia de las formulaciones de la insulina, las primeras fueron de fuentes bovinas y porcinas que provocaban mayores reacciones tanto locales como la lipodistrofia cutánea y sistémicas tales como la anafilaxis; éstas diferían de las insulinas humanas ya que poseían alanina en vez de treonina en la posición 30 de la cadena A y por ello se sintetizaron moléculas más nobles y no fue sino hasta la década del 90 del siglo XX, que se emplearon insulinas humanas biosintéticas fabricadas por técnicas de recombinación genética a partir de cultivos de bacterias como escherichia coli o de levaduras, denominándose a éstos: análogos insulínicos. En la actualidad existen cuatro preparaciones análogos insulínicos, dos de acción rápida como aspart y lispro y dos de acción ultralenta como glargina y detemir^{2,3,4}.

Las insulinas de acción ultrarrápida son la lispro y la aspart; ambas análogas de la insulina; la lispro se forma por la inversión de los aminoácidos de la cadena B que son la lisina de la posición 29 pasa a la 28, y la prolina de la posición 28 pasa a la 29 (LisB28 – ProB29); la insulina aspart, otro análogo de acción ultrarrápida surge de la

sustitución del aminoácido prolina por ácido aspártico en la posición 28 de la cadena B (AspB28); en las dos análogas, estos cambios les conceden propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas similares y su inyección subcutánea resulta de acciones dos veces más rápidas; tienen cerca de la mitad del tiempo para lograr concentraciones máximas que su equivalente, a la dosis de insulina regular.

Las insulinas de acción ultralenta son la glargina y la detemir, ambas análogos insulínicos; la glargina se forma a partir de la sustitución del ácido aspártico por glicina en la posición 21 de la cadena A (GliA21) y por la añadidura de dos moléculas de arginina en la posición 30 de la cadena B (Arg-ArgB30); estos cambios le confieren un punto isoelectrico hacia un pH neutral resultando una insulina menos soluble en el sitio de la inyección precipitándose en el tejido subcutáneo formando un depósito de insulina con su liberación lenta. La detemir, otro análogo de acción ultralenta, surge a partir de la añadidura de un ácido graso de cadena larga (ácido mirístico C14) al aminoácido B 29 de la insulina, la treonina.

Con respecto a las insulinas no análogos mencionaremos las restantes como las de acción rápida y las lentas o intermedias. Las insulinas denominadas rápidas por su inicio de acción de aproximadamente 20-30 minutos luego de su aplicación subcutánea es la denominada regular, ésta utiliza un tampón de cloruro de sodio, glicerol, o de acetato o fosfato para ajustar su osmolaridad y hacerla más rápidamente absorbible. La lenta se comercializó inicialmente como IZP, insulina protamina zinc, que poseía como mecanismo retardante de absorción en tejido subcutáneo zinc-protamina, por lo cual su efecto perduraba más allá de 36 horas; su manejo se hacía difícil y fue sacada del mercado, por tal motivo se modificó el zinc y protamina de ésta a un pH neutro y se obtuvo la insulina humana neutra Hageman o NPH con efectos de acción cerca de 10-14 horas; sus efectos retardantes lo obtiene del zinc y de su tampón de acetato sin protamina^{2,3,4}.

Empleo de las insulinas en diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2

Las insulinas se emplean en dos situaciones muy específicas, la primera es tratar a todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 por su

cuadro de insulinodeficiencia o situaciones de descompensación agudas, como la cetoacidosis diabética y en el transcurso de un embarazo^{5,6,7,8,9,10}.

Los diabéticos tipo 2 presentan situaciones de indicación específica para la administración de insulinas tales como nefropatía diabética con fallo renal crónico terminal, infarto agudo del miocardio, descompensaciones agudas como la cetoacidosis diabética o el coma hiperosmolar no cetósico, cirugías mayores emergentes y electivas, embarazos, infecciones y en donde los síntomas cardinales de la diabetes mellitus sean muy intensos, no controlables con dieta y antidiabéticos orales y situaciones de estrés agudo como los politraumatismos^{12,13,14,15,16}.

¿Cuál es el concepto fisiológico para el uso de insulinas?

Con el uso de insulinas exógenas se pretende minimizar la secreción basal y posprandial de insulina humana, ésta es de 1 U/hora y su aumento a 4-5 veces en períodos postprandiales.

¿Cuál es la justificación clínica para el uso de insulinas?

La Asociación Americana de Diabetes (ADA), ha estipulado las metas para el control metabólico en los pacientes con diabetes mellitus, se resumen en el cuadro 2.

Cuadro 2

***IMC: índice de masa corporal**

Parámetro	Meta	Aceptable
Glucosa mg/dl Ayuno	70-120	90-130
posprandial	<140	<180
HbA1c%	<7%	
HDL	Hombre: >40mg/dl Mujer: >50mg/dl	
LDL	<100mg/dl	
Triglicéridos	<140mg/dl	
Presión arterial sistólica	<130mm/Hg	
Presión arterial diastólica	<80mm/Hg	
IMC*	19-25	

Metas del control metabólico.

Fuente: tomado de: Nuevos abordajes terapéuticos de la diabetes mellitus tipo1.

Estas metas una vez obtenidas retardan o disminuyen la posibilidad de la aparición de complicaciones a largo plazo. Hay dos estudios que avalan el uso de las insulinas con estricto control metabólico para minimizar los efectos deletéreos de hiperglucemias, el primero el DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Group), que logró un mejor control metabólico de sus pacientes con insulino terapia intensiva, y por último Weinzimer et al indican que el uso de insulina en infusión continua subcutánea, es un medio duradero y eficaz de optimizar el control de la glucemia en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 siendo superior a la insulino terapia intensiva¹⁷. Savage et al y Goldberg sostienen la necesidad de tratar las alteraciones que conducen a situaciones agudas de descompensación como la cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar no cetósico, así como a los pacientes con politraumatismos^{11,12,13,14}. Inclusive la terapia con insulina de forma intensiva, reduce la morbi-mortalidad en personas hospitalizadas en unidades de cuidados intensivos^{19,20,21}.

Principales efectos adversos y manejo de la hipoglucemia

Indudable e innegablemente el principal efecto adverso del uso de las insulinas es la hipoglucemia; de su fisiopatología, manifestaciones clínicas y manejo discutiremos luego. Los efectos colaterales del uso de las insulinas los podemos clasificar en dos tipos: los locales y los sistémicos. Entre los locales están la lipodistrofia cutánea y las infecciones del sitio de la inyección; la primera se manifiesta como un engrosamiento subcutáneo en los sitios de reiterada aplicación de la insulina y es debido a la hiperproliferación local del tejido adiposo por la acción lipogénica de la insulina, las infecciones cutáneas generalmente por gérmenes gram positivos y mycobacterias como *M. chelonae*. Entre los efectos adversos sistémicos los podemos clasificar en mediados por inmunidad y los no mediados inmunológicamente como la hipoglucemia. Los mediados por inmunidad eran más frecuentes con el uso de insulinas de origen animal (bovina y porcina); existen dos tipos, las de hipersensibilidad inmediata y las de hipersensibilidad retardada. La hipersensibilidad de aparición inmediata se inicia aproximadamente dos días luego de la aplicación, con un habón de 2cm aproximadamente, luego prurito, eritema;

puede seguirse de prurito generalizado hasta una anafilaxia sistémica con compromiso hemodinámico. La reacción de hipersensibilidad retardada aparece generalmente dos semanas después de aplicarse la insulina con un habón local; este tipo de reacción es parecida a la tipo IV de Arthur; se han identificado pacientes más susceptibles a esta reacción, aquellos portadores de complejo de histocompatibilidad HLA A2, BW44 y DR7. Los no mediados por inmunidad está la presencia de edemas palpebrales y de las extremidades inferiores por el efecto antinatriurético de la insulina en los túbulos proximales renales, así como la modificación de la osmolaridad del cristalino que altera la refracción ocular; a esto se denomina presbiopía insulínica. La hipoglucemia es el principal fenómeno adverso de la insulino terapia presente en todos los tipos de insulinas más en las de acción rápida y ultrarrápida, las manifestaciones clínicas comprenden los síntomas y signos neurovegetativos como diaforesis, palpitaciones, palidez, disnea, mareos, visión borrosa y los síntomas neurológicos que pueden evolucionar desde el estupor, obnubilación, hasta el coma diabético; inclusive se han reportado casos de hemiplejías como manifestación única neurológica de la hipoglucemia.

El tratamiento de la hipoglucemia se basa en la sustitución de glucosa por vía intravenosa; para ello usamos dextrosa ya sea al 10% o al 50%; la dextrosa al 10% tiene una osmolaridad de 556mOsm/Kg y una concentración de 100g/dl de dextrosa; su dosis es de 100ml intravenoso según sus necesidades; la dextrosa al 50% tiene una osmolaridad de 2778mOsm/Kg y su concentración de dextrosa es de 500g/dl; su dosis es de 50ml intravenoso según sus necesidades, el glucagón es otro fármaco útil para tratar hipoglucemias; actúa degradando el glucógeno hepático a glucosa y ésta pasa luego a la sangre; su dosis es de 1mg intravenoso o subcutáneo dosis, que puede repetirse 2 a 3 veces más; viene en ampollas liofilizadas de 1mg en 1ml.

Otra alternativa de tratamiento es la hidrocortisona, corticoide que estimula la glucogenolisis; su dosis es de 100mg intravenoso; su presentación en ampolla liofilizada de 100mg y el octeotride, un análogo sintético de la somatostatina; se lo emplea a dosis de 100ug o 0.1mg, intravenoso, pasado en 10 minutos; viene en presentación de 100ug o 0.1mg en ampollas liofilizadas²¹. Cuadro 3.

Cuadro 3

Fármaco	Dosis	Vía de administración
Dextrosa al 10%	100ml	IV stat
Dextrosa al 50%	50ml	IV stat
Glucagón	1mg	IV – SC stat
Hidrocortisona	100mg	IV stat
Octeotride	100ug	IV stat

Dosis y administración de medicamentos para tratar hipoglucemias.

Fuente: tomado de: Nuevos abordajes terapéuticos de la diabetes mellitus tipo 1.

¿Hacia dónde vamos en el manejo de la diabetes mellitus?

Se están desarrollando nuevas formas de administración de insulina entre las cuales están:

- Los jet inyectores que administran insulinas sin agujas a alta presión en el tejido subcutáneo; este método es poco ventajoso por lo muy doloroso, más que una aguja.
- La administración transdérmica por iontoforesis que permite administrar insulina basal, ultrasonidos de frecuencia baja aumentando la permeabilidad de la piel a macromoléculas, transferomas que son vesículas de insulina que se aplican en una superficie de 4cm de la piel para mayor administración de insulina.
- La administración oral entérica ha tenido su aproximación más prometedora en la hexilinsulinmonoconjugado 2 (HIM 2) con una biodisponibilidad del 5% hasta ahora conseguida.
- La administración oral en spray de insulina regular, tiene un pH de 7.0 – 8.0, depositando en cada aplicación cerca de 10UI de insulina; de ésta su absorción definitiva será cerca de 2 – 4UI; se considera que inicia su acción a los 10 minutos de su aplicación, con un pico de acción a los 50 minutos, con efectos que duran aproximadamente 105 minutos; la insulina regular oral en spray se presenta como tecnósfera la cual le concede mayor absorción pulmonar^{22,23,24,25,26}.
- La insulina intranasal ha presentado sin embargo menor absorción que la oral en spray, pero también resulta, según expertos, prometedora.

- Hay actualmente dos sistemas de tratamiento para la diabetes mellitus basados en la colocación de islotes con células beta en un diabético; estos métodos constan de: Transplante de páncreas; en la actualidad existen 4.000 casos reportados a nivel mundial, pero se necesita mayor experiencia y control de la respuesta inmune del receptor, para evitar el daño al órgano transplantado.
- El transplante de islotes purificados, con células beta, es otro método promisorio; sin embargo, al igual que el transplante absoluto de páncreas, se necesitan mayores experiencias con este método.

Referencias bibliográficas

1. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Mac Graw Hill. 10 Edición. Cap. 46. Pág. 1123 – 1155.
2. Acosta D. Nuevos abordajes terapéuticos de la diabetes mellitus tipo 1. *Endocrinol Nutr.*; 55(8): 845-60, 2004.
3. Hirsch I. Insulin Analogues. *N Engl J Med*; 352. 174-83, 2005.
4. Alonso A, Palacios O, Arroyo M. Las nuevas insulinas. *Inf Ter Sist Nac Salud.*; 28; 41-49, 2003.
5. Pallardo Sánchez LF. Tratamiento insulínico. *Medicine*; 8(20): 1047-1053, 2000.
6. Bloomgarden Z. Insulin resistance Concepts. *Diabetes care.* 30: 1320-1327. 2007.
7. Herbst K, Hirsch-I. Insulin strategies for primary care provide. *Clinical Diabetes* 20. 11 – 17. 2002.
8. Funnell M. Overcoming barriers to the initiation of insulin therapy. *Diabetes care* 29: 1963-1972, 2006.
9. Simón R, Hernández C. Tratamiento de la diabetes mellitus, objetivos generales y manejo en la práctica clínica. *Rev. Esp. Cardiol*; 55(8): 845 – 60, 2002.

10. Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes care* 22: 758-767, 2001.
11. Goldberg P, Inzurchi S. Critical issues in endocrinology. *Clin Chest Med* 24 583 – 606, 2003.
12. Savage M, Mah P, Weetman P. Endocrine emergencies. *Postgrad Med J.*; 80: 506 – 515. 2004.
13. Campbell K, Braithwaite S. Hospital management of hyperglycemia. *Diabetes care* 22: 80-88, 2004.
14. Coello Kuón-Yeng. Manual de farmacoterapia para el residente en la Emergencia. Primera edición. Guayaquil, 2005.
15. Hirsch I. Insulin therapy for Diabetes: Is the future now? *Clinical Diabetes* 19: 146 – 147. 2001.
16. Perkins JM, Dunn.JP. Perspectives in gestacional diabetes mellitus: a review of screening, diagnosis, and treatment. *Clinical diabetes* 25: 82): 57-63. 2007.
17. Weinzimer S, Ahern J, Doyle E, et al. Persistencia de los beneficios de la infusión subcutánea de insulina en niños muy pequeños con diabetes mellitus tipo 1: Informe de seguimiento. *Pediatrics* (Ed. Esp.); 58(6): 361 – 5. 2004.
18. Van der Bergher G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*; 345: 1359-67, 2001.
19. Langouche L, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The role of insulin therapy in critically ill patients. *Treat Endocrinol* 2205; 4 (6): 353-360.
20. McCowen KC, Malhotra B, Bistrian.BR. Stress induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*; 7: 107-24, 2001.
21. Rovira A. Fisiopatología de la hipoglucemia en la diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*, 49(5): 140-4, 2002.
22. White J, Campbell R. Inhaled insulin: on overview. *Clinical Diabetes* 19. 13-16. 2001.
23. Laube B. Treating diabetes with aerosolized insulin. *Chest*; 120: 99S – 106S, 2001.
24. Ghosh S, Collier A. Inhaled insulins. *Postgrad Med J.*; 83; 178-181; 2007.
25. McMahan G. Arky R. Inhaled insulin for diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2207; 356: 497-502.
26. Rave K. De la Peña A, Tibaldi F. AIR Inhaled insulin in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Diabetes care* 30:1777-1782, 2007.

Dr. Luis Coello Kuón-Yeng

Teléfono: 593-094415899

Correo electrónico: drluscoello@yahoo.es

Fecha de presentación: 07 de mayo de 2007

Fecha de publicación: 31 de diciembre de 2007

Traducido por: Dr. Gonzalo Clavijo.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL