



Insulina para tratamiento de la diabetes

Arturo Zárate,* Marcelino Hernández-Valencia,* Renata Saucedo*

En el último siglo se han producido numerosos e importantes logros en el tratamiento de las enfermedades, pero se dice que pocos pueden rivalizar, en términos de relevancia y drama, con el uso de la insulina entre los años 1921 y 1922. La historia de este acontecimiento asombroso se puede resumir de esta forma: Frederick Banting, un desconocido cirujano de 29 años de edad, viajó a Toronto para convencer al profesor de fisiología, el eminente J.J.R. MacLeod, que le facilitara un laboratorio en el verano de 1921 para realizar experimentos con perros que serían sometidos a una pancreatometomía para estudiar la regulación de glucemia y la forma de restablecer el trastorno ocasionado por la cirugía. Se le asignó un colaborador que en ese momento era aún un alumno pregraduado, Charles Best, con el cual logró demostrar que al inyectar extractos crudos de páncreas se reducía parcialmente la hiperglucemia. La incorporación a estos experimentos del profesor de bioquímica J.B. Collip, debido al interés de MacLeod, permitió obtener preparaciones más puras de insulina para inyectarse en pacientes con diabetes y así controlar el trastorno metabólico. Con base en estas preliminares experiencias clínicas, dos laboratorios, Eli Lilly de los Estados Unidos y Connaught, de Canadá, se percataron de la importancia del hallazgo terapéutico e iniciaron en 1923 la producción industrial de insulina. Fue insólito que ese mismo año, en tan poco tiempo transcurrido, se concediera el Premio Nobel en Fisiología y Medicina a Banting y MacLeod (ignorando el Comité Científico a Collip y Best).

Por lo anterior, se considera que la insulina constituye el tratamiento más antiguo y efectivo para controlar los niveles de glucosa en diabéticos. Aunque originalmente se pensó que era una cura para diabetes, ahora es obvio que sólo es un método para controlar la enfermedad. Todavía la insulina es utilizada efectivamente para el control de cualquier grado de hiperglucemia en los dos tipos, 1 y 2, de diabetes. Durante mucho tiempo se obtuvo la insulina de extractos de páncreas de animales, pero ahora se sintetiza mediante técnicas de DNA "recombinante".

Casi desde un principio se han hecho modificaciones en la molécula de la insulina para así cambiar las características farmacocinéticas que permiten mejores opciones de tratamiento, como son la rapidez de acción y la duración del efecto. Por otra parte, variaciones en las características de los diluyentes también proporcionan diferencias en el modo de acción de la insulina y su absorción (Figura 1).

INSULINAS DE RÁPIDA Y BREVE ACCIÓN

Insulina regular. Inmediatamente después de la aplicación se forman hexámeros de la insulina, lo que retarda el paso de la circulación ya que es necesario que se disocien en dímeros y monómeros. La acción farmacéutica se inicia entre 30 y 60 minutos después de la inyección y el máximo efecto se alcanza cerca de las 2 horas y se prolonga durante 8 a 10 horas. Por ello, la insulina regular se debe aplicar media hora antes del alimento tomando en cuenta que es frecuente la aparición de hipoglucemia tardía. Se puede combinar con una forma de insulina de acción intermedia. La forma de aplicación por inhalación de insulina se ha retirado del mercado, no obstante que parecía efectiva (Exubera, AirlInsulina, Aerx).

Análogos de insulina. Se han preparado compuestos "análogos de insulina", lispro, aspart y gluricina, que por las modificaciones realizadas en la molécula se consigue una más rápida disociación de los hexámeros para su inmediato paso a la circulación. De esta manera se consigue un inicio del efecto a los diez minutos y el pico a los 30 minutos con una duración entre 4 y 6 horas. La inyección subcutánea se hace al iniciar la comida, así se evita la hiperglucemia postprandial y no aparece hipoglucemia tar-

* Unidad de Investigación de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, IMSS y Hospital Ángeles México.

Correspondencia:

Arturo Zárate.

Correo electrónico: zarate@all.net.mx

Aceptado: 22-04-2008.

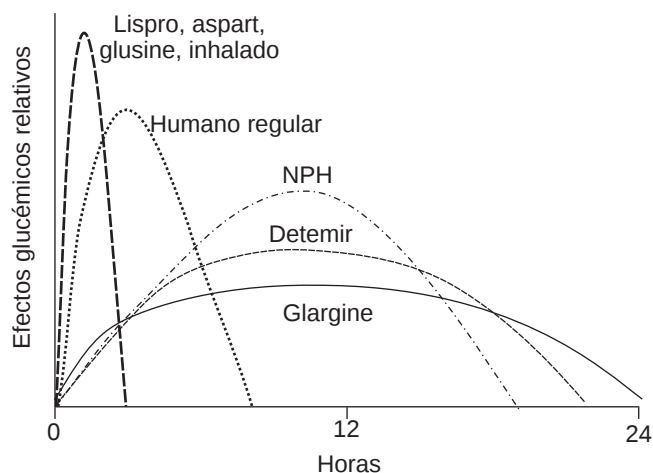


Figura 1. Bosquejo de las características de las variedades de presentación de las insulinas sintéticas tomando en cuenta el inicio del efecto y su duración (tomado del New Engl J Med, 2007).

día. Aunque es más efectiva que la insulina regular, los análogos aún tienen un costo elevado, aproximadamente 4 veces mayor que la insulina regular.

Insulinas de acción intermedia. La adición de protamina al disolvente de insulina regular retarda y prolonga la duración del efecto; ésta es la insulina Gagedorn o NPH. La acción se inicia entre 2 y 4 horas, el cenit entre 4 y 10 horas y el efecto se prolonga durante 10 a 16 horas. Se puede aplicar 2 ó 3 veces al día para proporcionar la "insulina basal", pero tiene el inconveniente de producir frecuentemente hipoglucemia tardía y suele presentar variaciones en la absorción, aun en el mismo paciente. La NPH se puede combinar con una insulina regular para evitar hiperglucemia postprandial y la dosis de la cena cubre toda la noche. Tiene un bajo costo, lo cual es una ventaja. La adición de zinc prolonga aún más la duración del efecto de la insulina, pero en la actualidad prácticamente ya no se utiliza.

Análogos de larga acción. Mediante el cambio de aminoácidos en la molécula original se consigue retardar la

Cuadro I. Aplicación de la insulina durante el día.

Preprandial (bolo)
Insulina regular
Lispro, aspart, glulisina
Basal
NPH (intermedia)
Glargina, detemir (prolongada)
Premezcladas (bolo & basal)

absorción de la Glargina y replicar la secreción basal de insulina. La solución diluyente es ácida y por ello, al inyectarse debajo de la piel, el líquido intersticial neutraliza y precipita a la Glargina, formando una especie de almacén de insulina, que termina prolongando el efecto hasta por 24 horas. El acmé es menor y se reduce el riesgo de hipoglucemia. La Glargina se administra una vez al día, se presenta menos hipoglucemia en comparación con el uso de insulina NPH, pero tienen un costo 3 a 4 veces mayor.

Más recientemente apareció la insulina Detemir que en su molécula se agrega un ácido graso de 14 carbonos, lo que le confiere una mayor afinidad por albúmina y prolonga la vida media. El efecto tiene una duración de 14 a 21 horas y se incrementa con el uso de dosis mayores. Se administra dos veces al día y la presentación es tanto en forma de vial como pluma; su costo es también elevado.

CONCLUSIÓN

Los adelantos tecnológicos han refinado la insulinoterapia y vuelto más versátil su utilización, extendiendo la administración en diabetes 2 y en combinación con antidiabéticos orales como metformina, glitazonas e incretinas. El médico debe considerar todos estos antecedentes y conocer las propiedades de las diferentes formas de insulina para conseguir un correcto control de la hiperglucemia y contar con la satisfacción del usuario (Cuadro I).