

F.J. Ampudia-Blasco, R. Carmena

Consejos para la conservación de la insulina glargina en la práctica clínica diaria

Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Valencia

Correspondencia:

Dr. F.J. Ampudia-Blasco. Unidad de Referencia de Diabetes
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico
Universitario. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia
e-mail: Francisco.J.Ampudia@uv.es

RESUMEN

Los pacientes diabéticos en tratamiento con insulina están expuestos a oscilaciones inexplicables del perfil glucémico. El caso clínico que se presenta describe un episodio de hiperglucemia transitorio, inexplicable por otras causas, y que fue atribuido a la acción defectuosa de la insulina glargina contenida en una pluma. Esta situación se resolvió en pocas horas tras la sustitución del dispositivo por otro nuevo. Dado que la pluma funcionaba correctamente, no pudo descartarse una alteración de las propiedades de la insulina contenida en el dispositivo. Se ha descrito que la insulina puede sufrir un proceso de la agregación y formación de fibrilas, que se traduce en una pérdida de sus propiedades físico-químicas. Este fenómeno puede ocurrir especialmente con temperaturas elevadas, con pH ácido (como glargina) y a concentraciones de insulina relativamente elevadas. En base a estas observaciones, recomendamos la conservación de la insulina glargina en uso (pen o vial) preferentemente en la nevera, especialmente en periodos en los que la temperatura ambiente es elevada. Estos consejos son aceptables para los pacientes dado que se administra la insulina glargina habitualmente una vez al día, generalmente en su domicilio.

Palabras Clave: Diabetes tipo 1; Múltiples dosis de insulina; Insulina glargina; Conservación.

ABSTRACT

Diabetic patients treated with insulin are prone to unexplained blood glucose swings. The reported clinical case describes a transient hyperglycemic episode, unexplained by other causes, which was attributed to the deficient action of the glargine insulin in the pen. The situation resolved in few hours after the substitution of the defected pen by another one. Because the pen function was appropriate, we assumed an alteration of the properties of the insulin contained in the pen. It has been reported that the structure of insulin might change leading to aggregation and fibril formation. This phenomenon may occur especially at high temperatures, at low pH (as with glargine) and at relatively high protein concentrations. Due to these observations, we recommend to keep glargine insulin being used (pen or vial) in the refrigerator, especially during periods where ambient temperatures might be elevated. This practice is acceptable to patients because they usually inject insulin glargine only once a day, mainly at home.

Key Words: Type 1 diabetes; Multiple daily injection therapy; Glargine insulin; Conservation.

Recibido: 13 de Diciembre de 2005 / Aceptado: 16 de Diciembre de 2005

Acrónimos: IMC, índice de masa corporal; MDI, múltiples dosis de insulina; NPH, neutral protamin Hagedorn.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes diabéticos en tratamiento con insulina están expuestos a oscilaciones inexplicables del perfil glucémico. Algunas de las causas de este fenómeno son: a) cambios en el lugar de administración de la insulina; b) cambios inducidos por el ejercicio físico; c) mezcla inadecuada de insulinas (insulina NPH). Algunos de estos problemas no ocurren con la insulina glargina, el primer análogo de insulina de acción prolongada (casi 24 horas), introducida en España en diciembre de 2003.

Recientemente, Grajower y cols.¹ describieron 2 casos de pacientes en tratamiento con insulina glargina en los que los niveles de glucemia aumentaban en los últimos días de uso del vial de insulina, cuando éstos estaban abiertos más de un mes. En este manuscrito, la propia compañía productora de la insulina glargina recomendaba que los viales en uso deberían desecharse después de un periodo de utilización de 28 días. Durante este tiempo, tal como se indica en la ficha técnica del producto, el vial en uso (o el dispositivo pen) no requiere conservación en frío siempre que esté en un lugar protegido del calor o la luz y que la temperatura ambiente no sea superior a 25° C (ficha técnica)².

Sin embargo, nuestro grupo ha observado que estas oscilaciones hiperglucémicas inesperadas pueden ocurrir también en los pacientes que usan glargina con el dispositivo tipo pluma, incluso más precozmente, especialmente en los meses de verano. El caso clínico que se presenta describe un episodio de hiperglucemia transitorio, inexplicable por otras causas, y que fue atribuido a la acción defectuosa de la insulina glargina contenida en una pluma de inyección.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 46 años, de origen caucásico (peso 68,5 kg, IMC 26,7 kg/m²), con diabetes tipo 1 de 38 años de evolución y con antecedentes previos de retinopatía proliferativa estable tratada con laser, nefropatía diabética incipiente con hipertensión arterial, insuficiencia renal leve-moderada, neuropatía autonómica cardiovascular e historia previa de episodios frecuentes y repetidos de hipoglucemia grave asintomática. En junio de 2003, la paciente fue referida a consultas externas de nuestro Centro para optimización del tratamiento insulínico. El control metabólico previo era insuficiente, con frecuentes baches hipoglucémicos y picos hiperglucémicos no previsible (diabetes inestable), a pesar de recibir tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) con insulina lispro y 2 dosis de insulina NPH.

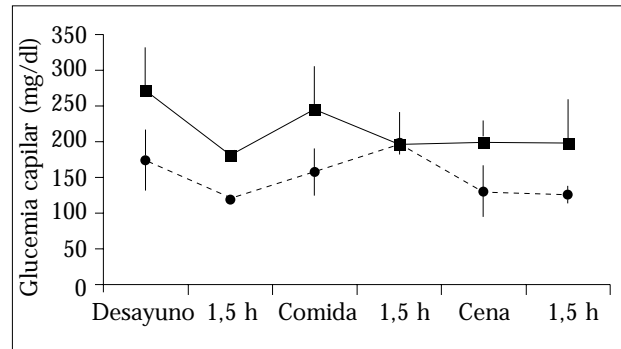


Figura 1. Perfil glucémico diario de la paciente, antes y después de la sustitución del cambio de la pluma de glargina. Se representa el perfil diario de las glucemias registradas por la paciente los 7 días previos (línea continua, cuadrados) y posteriores (línea discontinua, círculos) al cambio de la pluma sospechosa (media±ES). ES, error estándar de la media.

En diciembre de 2003, la insulina NPH fue sustituida por la insulina glargina (18 UI, 0,31 UI/kg/día, en desayuno) para reducir la elevada frecuencia de hipoglucemias. Además, la paciente fue adiestrada en el cálculo y dosificación de la insulina lispro según la ingesta de hidratos de carbono (0,9 UI/ración, dosis diaria de insulina lispro ~ 0,11 UI/kg/día). Gracias al tratamiento con MDI con insulina glargina como insulina basal se consiguió una mayor optimización del control metabólico (HbA_{1c}, 6,9-7,3%), sin presentar nuevos episodios de hipoglucemias graves ni hipoglucemias nocturnas.

Sin embargo, en julio de 2004, se detectaron por primera vez varios episodios intermitentes de mal control metabólico, de varios días de duración, con glucemias en ayuno y preprandiales elevadas, pero con glucemias postprandiales aceptables y adecuadas en relación a las dosis de insulina lispro utilizadas (Figura 1). Estos datos sugerían un defecto en la acción de la insulina glargina. Evaluando todas las posibilidades y a pesar de que el mecanismo de la pluma (Lantus Optiset®, Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany) funcionaba correctamente, se decidió el cambio por una nueva pluma, de las que la paciente conservaba en la nevera con el resto de la insulina no utilizada.

La utilización de la nueva pluma permitió conseguir nuevamente controles glucémicos aceptables a las pocas horas (Figura 1, línea discontinua). A falta de otra explicación más convincente, se pensó que estos cambios podrían deberse a una posible alteración de las propiedades de la insulina.

DISCUSIÓN

El caso clínico presentado describe un episodio de hiperglucemia transitorio, inexplicable por otras causas, y que

pensamos fue originado por la acción defectuosa de la insulina glargina. Estos cambios podrían haber sido inducidos por el mantenimiento y uso durante varios días de la pluma en condiciones ambientales inapropiadas (temperaturas elevadas del periodo estival en nuestro país). Dado que la paciente se inyectaba 18 UI al día, una pluma (300 UI) contenía suficiente insulina para 16 días. La paciente acostumbraba a llevar consigo tanto la pluma de insulina basal como la de insulina prandial hasta su terminación, con independencia del periodo del año y de la temperatura ambiente.

Después de esta observación clínica, otros pacientes fueron preguntados sobre la existencia de episodios de hiperglucemia similares e inesperados, y si éstos pudieran tener una posible relación con las condiciones de conservación de la pluma de insulina glargina. Al igual que la paciente que se describe, la mayoría de ellos no conservaban la pluma de insulina glargina que estaban utilizando en la nevera y la llevaban consigo durante todo el día, a pesar de que sólo se administra una vez al día. Como en el caso reportado, algunos relataban una mejoría apreciable del control glucémico tras el inicio de una nueva pluma, después de varios días de deterioro transitorio del perfil glucémico.

Dado que el dispositivo de inyección (pen) funcionaba correctamente, es posible que la insulina se hubiera modificado en su estructura y/o función durante el tiempo de utilización de la pluma en las condiciones ambientales del periodo estival. Los cambios en la acción de la insulina pueden inducir alteraciones en el perfil glucémico³. Se ha descrito que la insulina puede sufrir un proceso de desnaturalización que conduce a la agregación y formación de fibrillas⁴. Aunque el mecanismo responsable de la formación

de estos agregados amorfos se desconoce, se ha descrito que algunas reacciones químicas, como la hidrólisis y otras reacciones de transformación intermoleculares, pudieran participar en este proceso⁴. Este fenómeno ocurre especialmente con temperaturas elevadas, con pH ácido (como glargina) y a concentraciones de insulina relativamente elevadas⁵.

En la actualidad, recomendamos a nuestros pacientes que conserven la insulina glargina en uso, tanto en vial como pen, siempre en la nevera. Para evitar la inyección de la insulina glargina a baja temperatura, que podría aumentar el pequeño escozor que algunos pacientes notan en el momento de la administración, recomendamos sacar la insulina de la nevera algunos minutos antes de la inyección. Dado que la mayoría de los pacientes (~ 98,4%, datos no publicados) se administran la glargina una vez al día, generalmente con el desayuno, esta recomendación no supone ninguna restricción a las actividades de los pacientes. En caso de viajes, aconsejamos la utilización de elementos de conservación apropiados y, cuando sea posible, nevera. Con estas precauciones, no hemos observado nuevos episodios de oscilaciones glucémicas inesperadas en una amplia experiencia de pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, tratados con insulina glargina como insulina basal.

La insulina glargina, como análogo de insulina de acción prolongada, está siendo utilizada cada vez más como insulina basal, tanto en la diabetes tipo 1 como en diabetes tipo 2. Para evitar oscilaciones hiperglucémicas inesperadas debidas a una acción defectuosa de la insulina glargina, especialmente en periodos en los que la temperatura ambiente es elevada, recomendamos la conservación de la insulina glargina (pen o vial) en uso, en la nevera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grajower MM, Fraser CG, Holcome JH, Daugherty ML, Harris WC, De Felippis MR, et al. How long should insulin be used once a vial is started? *Diabetes Care* 2003; 26: 2665-2669.
2. Aventis Pharmaceuticals. Lantus PI [package insert]. Bridgewater, NJ, Aventis Pharmaceuticals 2003.
3. American Diabetes Association. Insulin administration (Position Statement). *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl. 1): S121-S124.
4. Brange J, Langkjoer L. Insulin structure and stability. *Pharm.Bio-technol* 1993; 5: 315-350.
5. Brange J, Andersen L, Laursen FD, Meyn G, Rasmussen F. Toward understanding insulin fibrillation. *J Pharm Sci* 1997; 86: 517-525.