

Estabilidad térmica y almacenamiento de la insulina humana

- [Bernd Richter Brenda Bongaerts Maria-Inti Metzendorf](#)

06 November 2023

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD015385.pub2>

Resumen

Antecedentes

Las autoridades sanitarias destacan la sensibilidad a la temperatura de la insulina humana, por lo que aconsejan protegerla del calor y la congelación. Los fabricantes recomiendan almacenar los viales íntegros a baja temperatura y, una vez abiertos, conservarlos a temperatura ambiente entre cuatro y seis semanas, aunque el tiempo de uso y las recomendaciones de temperatura máxima varían. Para la insulina humana, las recomendaciones de caducidad una vez empezada pueden ir de 10 a 45 días, y la temperatura máxima una vez empezada varía entre 25 °C y 37 °C. Siempre deberá mantenerse una gestión óptima de la cadena de frío de la insulina humana desde su fabricación hasta el punto de entrega a las personas con diabetes, y las personas con diabetes y acceso a una refrigeración fiable deberán seguir las recomendaciones del fabricante. Sin embargo, un segmento cada vez mayor de la población mundial con diabetes reside en entornos difíciles y se enfrenta a una exposición prolongada al calor extremo debido a la crisis climática, a la vez que su acceso a la refrigeración es limitado.

Objetivos Analizar los efectos de almacenar insulina humana por encima o por debajo del intervalo de temperatura de almacenamiento recomendado por el fabricante o del tiempo de uso aconsejado, o ambos, tras dispensar insulina humana a personas con diabetes.

Métodos de búsqueda Se utilizaron los métodos exhaustivos estándar de búsqueda de Cochrane. La última fecha de búsqueda fue el 12 de julio de 2023.

Criterios de selección Se incluyeron estudios clínicos y de laboratorio que investigaran el almacenamiento de insulina humana por encima o por debajo del intervalo de temperatura de almacenamiento recomendado por el fabricante, el tiempo de uso aconsejado o ambos.

Obtención y análisis de los datos Se utilizaron los métodos estándar de Cochrane. Se utilizó el método GRADE para evaluar la certeza de la evidencia de cada estudio clínico. La mayoría de la información procede de estudios in vitro, principalmente de empresas farmacéuticas. No existe una clasificación validada de riesgo de sesgo y certeza de la evidencia para los estudios in vitro. Por lo tanto se presentó un resumen narrativo de los resultados.

Resultados principales Se incluyeron 17 estudios elegibles (22 artículos) e información adicional de las compañías farmacéuticas.

Estudio clínico piloto

Un estudio clínico piloto investigó las condiciones de temperatura de la insulina almacenada durante seis semanas en un recipiente de barro sin esmaltar con temperaturas que oscilaban entre 25 °C y 27 °C. El descenso medio de la glucosa plasmática en ocho voluntarios sanos tras una inyección de insulina almacenada en un recipiente de barro fue comparable a la inyección de insulina almacenada en un frigorífico (evidencia de certeza muy baja).

Estudios in vitro

Nueve, tres y cuatro estudios de laboratorio investigaron las condiciones de almacenamiento de viales de insulina, cartuchos/bolígrafos de insulina y jeringuillas de plástico precargadas, respectivamente. Los estudios incluidos informaron sobre varios métodos, mediciones de laboratorio y condiciones de almacenamiento.

Tres estudios sobre jeringuillas precargadas en los que se investigó la potencia de la insulina entre 4 °C y 23 °C durante un máximo de 28 días no mostraron ninguna pérdida clínicamente relevante de la actividad de la insulina.

Nueve estudios examinaron viales y cartuchos sin abrir. En estudios sin pérdida clínicamente relevante de la actividad de la insulina para la insulina humana de acción corta (IAC), la insulina de acción intermedia (IAI) y la insulina mixta (IM), las temperaturas fueron de 28,9 °C a 37 °C durante un máximo de cuatro meses. Dos estudios informaron de hasta un 18% de pérdida de actividad de la insulina tras entre una semana y 28 días a 37 °C. Cuatro estudios examinaron viales y cartuchos abiertos a una temperatura de hasta 37 °C durante un máximo de 12 semanas e indicaron que no hubo una reducción clínicamente relevante de la actividad de la insulina. Dos estudios analizaron las condiciones de almacenamiento a temperaturas fluctuantes que variaron entre 25 °C y 37 °C durante un máximo de 12 semanas y no observaron ninguna pérdida de actividad de la insulina para la IAC, la IAI ni la IM. Cuatro estudios, dos sobre viales (incluido uno sobre viales abiertos) y dos sobre jeringuillas precargadas, investigaron la esterilidad e informaron de que no hubo contaminación microbiana.

Datos de las compañías farmacéuticas

Cuatro fabricantes (BIOTON, Eli Lilly and Company, Novo Nordisk y Sanofi) facilitaron datos de termoestabilidad de la insulina humana inéditos, en su mayoría relativos a envases sin abrir (viales, cartuchos). No fue posible incluir los datos de Sanofi porque la empresa anunció el cese definitivo de la producción de las insulinas humanas Insuman Rapid, Basal y Comb 25.

BIOTON proporcionó datos sobre la IAC tras uno, tres y seis meses a 25 °C: todos los parámetros investigados estaban dentro de los valores de referencia, y, en comparación con su valor inicial, la pérdida de actividad de la insulina fue del 1,1%, 1,0% y 1,7%, respectivamente.

Eli Lilly and Company proporcionó datos resumidos: a menos de 25 °C o 30 °C, la IAC/IAI/IM podían almacenarse hasta 25 o 12 días, respectivamente. A partir de ese momento, el paciente podía seguir utilizándola hasta 28 días.

Novo Nordisk proporcionó datos exhaustivos: en comparación con el valor inicial, después de tres y seis meses a 25 °C, la pérdida de actividad de la IAC fue del 1,8% y del 3,2% al 3,5%, respectivamente. La pérdida de actividad de la IAI fue del 1,2% al 1,9% a los tres meses y del 2,0% al 2,3% a los seis meses. En comparación con el valor inicial, después de uno, dos y tres meses a 37 °C, la pérdida de actividad de la IAC fue del 2,2% al 2,8%, del 5,7% y del 8,3% al 8,6%, respectivamente. La pérdida de actividad de la IAI fue del 1,4% al 1,8%, del 3,0% al 3,8% y del 4,7% al 5,3%, respectivamente. No se observó un aumento relevante de los productos de degradación de la insulina. Las proteínas de alto peso molecular cumplían las

especificaciones hasta seis meses a 25 °C y hasta dos meses a 37 °C. El aspecto, las partículas visibles o macroscópicas, las partículas, el zinc, el pH, el metacresol y el fenol cumplían las especificaciones.

No hubo datos para condiciones ambientales frías ni para bombas de insulina.

Conclusiones de los autores

En condiciones de vida difíciles, los datos de las compañías farmacéuticas indican que es posible almacenar viales y cartuchos de IAC e IAI sin abrir a una temperatura de hasta 25 °C durante un máximo de seis meses y a una temperatura de hasta 37 °C durante un máximo de dos meses sin que se produzca una pérdida clínicamente relevante de la potencia de la insulina. Asimismo, las temperaturas fluctuantes entre 25 °C y 37 °C durante un máximo de tres meses no provocan ninguna pérdida de actividad de la insulina en el caso de la IAC, la IAI y la IM. Además, la temperatura ambiental puede bajarse con dispositivos de refrigeración sencillos, como recipientes de barro para almacenar la insulina. Deben realizarse estudios clínicos en envases de insulina abiertos y sin abrir para medir la potencia y la estabilidad de la insulina tras variar las condiciones de almacenamiento. Además, se necesitan más datos sobre la IM, las bombas de insulina, la esterilidad y las condiciones climáticas frías.