



ANTIDIABÉTICOS INYECTABLES PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)¹

Belén Larrañaga Arregui
Directora del CIM del COF Gipuzkoa.

La DM2 es una patología crónica que se caracteriza por hiperglucemia debida a un déficit progresivo de la secreción de insulina y por resistencia a la misma. Es el tipo de diabetes mellitus más frecuente.

El objetivo del tratamiento farmacológico es conseguir un control metabólico optimizado con la máxima seguridad posible. En las primeras fases de la enfermedad se debe plantear un objetivo más ambicioso (HbA1c < 6,5%) y sin embargo en fases avanzadas o con riesgo de hipoglucemias, uno más pragmático.

Las opciones farmacológicas actualmente disponibles para tratar la DM2, tienen diferentes mecanismos de acción y consisten en:

- Aporte exógeno de **insulina o de análogos de insulina**
- Aumento de la sensibilidad a la insulina endógena:
 - Biguanidas: **metformina**
 - Glitazonas (tiazolidindionas): **pioglitazona**
- Aumento de la secreción/ liberación de insulina endógena:
 - Sulfonilureas: **glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, glisentida**
 - Meglitinidas y análogos: **nateglinida y repaglinida**
 - Incretinomiméticos:

› Agonistas del receptor de GLP-1 (*glucagón like peptide 1*) ArGLP-1: **albiglutida, dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida**

› Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (iDPP-4): **alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina**

- Reducción de la absorción digestiva de la glucosa:
 - Inhibidores de las α -glucosidasas: **acarbosa, miglitol**
 - Fibra vegetal y derivados: **goma guar**
- Inhibición de la reabsorción tubular renal de la glucosa:
 - Inhibidores del SGLT2 o cotrasportador de sodio y glucosa: **canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina**

La mayoría de los medicamentos antidiabéticos son de administración oral, excepto dos grupos con mecanismos de acción muy diferentes, pero que utilizan la misma vía de administración, la inyectable:

- Insulina y análogos de insulina
- Agonistas del receptor de GLP-1

INSULINA Y ANÁLOGOS

La secreción de insulina en el páncreas se estimula al aumentar la glucemia, como ocurre en el periodo postprandial. Tras la ingesta de alimentos, se libera un pico elevado de insulina de forma inmediata, seguido de una segunda fase de menor amplitud y mayor duración. El papel de la insulina en el metabolismo de la glucosa, es promover su entrada en las células musculares y en los adipocitos, estimulando la síntesis de glucógeno y contrarrestando la hiperglucemia producida por la ingesta de alimentos. Además, también afecta al metabolismo de lípidos y proteínas, favoreciendo la lipogénesis y el anabolismo proteico.

En la DM2 existe un déficit progresivo de la secreción de insulina y/o resistencia a la misma por lo que actualmente con frecuencia se trata a los pacientes con insulina.

Todas las insulinas disponibles actualmente en el mercado se obtienen por ingeniería genética y se han sometido a un proceso de ultrapurificación para eliminar todo tipo de proteínas extrañas. Debido a la rapidez de destrucción de la insulina (semivida de eliminación de 2-5 minutos), se han utilizado diversas técnicas para retrasar su absorción y prolongar su acción. Una de ellas consiste en adicionar una proteína como p.e. protamina, obteniéndose la insulina NPH isofánica; y otra es realizar algunas modificaciones en la estructura de su molécula para obtener análogos de insulina de acción rápida (lispro, aspart y glulisina), intermedia (lispro protamina) o prolongada (glargina, detemir, degludec). La diferencia más significativa entre ellas es la duración de acción.

En la tabla 1 se representan algunas de las características más significativas de los preparados de insulinas disponibles actualmente.

Una característica de las insulinas es la variabilidad de dispositivos de administración en los que se comercializan: viales, cartuchos y plumas precargadas, cuya denominación se incluye en el nombre comercial de producto (p.e. Actrapid Innolet).

Cada uno de los dispositivos tiene diferentes colores en función del tipo de insulina y del laboratorio para ayudar a identificarlas. La vía de administración más usual de las insulinas es la subcutánea. Excepcionalmente se recurre a la vía intravenosa, y por esta vía, solo se puede utilizar la Insulina normal, soluble o regular, ya que es la única en solución (transparente) mientras que el resto son suspensiones (traslúcidas).

Las condiciones de mantenimiento y conservación son:

- Almacenar refrigeradas entre 2° y 8°C, hasta la fecha de caducidad
- La insulina en uso se puede conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C durante 1 mes y alejada de fuentes directas de luz y calor.
- En viajes, excursiones, playas: se debe conservar en termos o neveras.
- En viajes en avión: se debe transportar en el bolso de mano, nunca en la bodega del avión. Se debe evitar cambios bruscos de temperatura.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 (ArGLP-1)

Los fármacos albiglutida, dulaglutida, exenatida, liraglutida y lixisenatida, actúan como análogos de la incretina denominada -péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)-, sistema endógeno implicado en la regulación de la glucemia.

Las incretinas son hormonas que se liberan en el intestino de forma continua a lo largo del día, siendo mayor la respuesta con la ingesta de alimentos. Provocan la estimulación de la secreción de insulina por el páncreas y disminución de los niveles de glucemia. Las dos incretinas principales son el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Este último además de estimular la producción de insulina, inhibe la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico y disminuye el apetito. Sin embargo, la actividad de las incretinas está limitada fisiológicamente por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), que las hidroliza de forma muy rápida tras su liberación (1-2 minutos).

En los pacientes con DM2, la respuesta a las incretinas está disminuida, por lo que una opción terapéutica es la de administrar análogos de incretinas resistentes a DPP-4, y por vía parenteral porque al ser péptidos, no se pueden administrar vía oral.

Una de las características más relevantes de estos fármacos es que además de reducir las glucemias, ayudan a disminuir el peso corporal, objetivo de gran interés en pacientes con sobrepeso u obesidad, muy frecuentes en diabéticos tipo 2. Otra es que el riesgo de producir hipoglucemias es bajo. Sin embargo, presentan el inconveniente de que la tolerabilidad no es buena, por la alta incidencia de náuseas y vómitos que presentan y porque todos ellos se administran por vía subcutánea, lo que puede ser un inconveniente.

Tabla 1. Características de las insulinas

Insulina	Marca comercial (dispositivo)	Comienzo del efecto	Efecto máximo (h)	Duración (h)
ACCIÓN RÁPIDA				
Normal (soluble o regular)	ACTRAPID® (vial**, innolet)	0,5 h	1-3	8
	HUMULINA REGULAR (vial)	0,5 h	1-3	5-7
Aspart	NOVORAPID® (vial**, flexpen, penfill)	10-20 min	1-3	3-5
Glulisina	APIDRA® (vial, cartucho, solostar)	20 min	1	1,5-5
Lispro*	HUMALOG® (vial, plumas, kwikpen)	15 min	0,5-1,2	2-5
ACCIÓN INTERMEDIA				
Isofánica NPH	HUMULINA NPH® (vial**, kwickpen)	1 h	2-8	18-20
	INSULATARD (vial**, flexpen)	1,5 h	4-12	24
Lispro protamina***	HUMALOG BASAL KWIKPEN®	1-2 h	4-8	18-24
ACCIÓN PROLONGADA				
Degludec	TRESIBA® (flectouch)	Con 1 dosis diaria, se alcanza el estado estacionario a los 2-3 días.	5-6	>42
Detemir	LEVEMIR® (flexpen, innolet)	Con 2 dosis diarias, estabilización al cabo de 2-3 dosis	6-8	12-24
Glargina	LANTUS® (vial, cartucho, solostar)	Con 1 dosis diaria, se alcanza el estado estacionario al cabo de 2-4 días	5	18-24
	ABASAGLAR® (plumas)			
	TOUJEO® (plumas)****			
BIFÁSICAS O MEZCLAS DE INSULINA ACCIÓN RÁPIDA+INTERMEDIA				
Normal 30% + Isofánica 70%	HUMULINA 30:70® (vial**, kwickpen)	30 min	1-8	14
	MIXTARD 30 (vial**, innolet)		2-8	24
Lispro 25% + Lispro protamina 75%	HUMALOG MIX 25® (kwickpen)	15 min	0,5-1,2	15
Lispro 50% + Lispro protamina 50%	HUMALOG MIX 50® (kwickpen)	15 min	0,5-1,2	15
Aspart 30% + Aspart protamina 70%	NOVOMIX 30® (flexpen)	10-20 min	1-4	24
Aspart 50% + Aspart protamina 50%	NOVOMIX 50® (flexpen)	10-20 min	1-4	14-24
Aspart 70% + Aspart protamina 30%	NOVOMIX 70® (flexpen)	10-20 min	1-4	14-24

*La insulina lispro está disponible en presentaciones de 100 unidades/ml y de 200 unidades/ml.

**La presentación en viales no es financiable con cargo al SNS.

***Suspensión de comercialización a partir del 1 de junio de 2016. Las existencias disponibles en farmacias son válidas para su dispensación y facturación hasta su fecha de caducidad.

**** TOUJEO® es la única presentación de insulina glargina de 300 unidades/ml. El resto son presentaciones de 100 unidades/ml.

Tabla 2. Algunas características de los dispositivos de administración de insulina y análogos

Dispositivo	Tipo	Laboratorio	Características
SOLOSTAR	Pluma	Sanofi Aventis	Permite la administración de 1 a 80 unidades de insulina por inyección, ajustables por incrementos de 1 unidad. Es factible corregir la dosis sin desecharla. Las cajas están identificadas con lectura Braille.
PENFILL	Cartucho	Novo Nordisk	Se incorpora en un bolígrafo
INNOLET	Plumas	Novo Nordisk	Ergonómico. Dispone de un reloj para cargar o modificar la dosis sin necesidad de desecharla. Dosis máxima de carga 50 unidades, ajustables por incrementos de 1 unidad. Tiene números grandes, en especial los múltiplos de 5. Es poco transportable por su gran tamaño.
FLEXPEN	Plumas	Novo Nordisk	La dosis máxima de carga 60 U. Permite modificar la dosis de unidad en unidad.
KWIPEN	Plumas	Lilly	Similar a Flexpen
FLEXTOUCH	Plumas	Novo Nordisk	Dispositivo algo más grueso que Flexpen y que incorpora un muelle, que de una manera suave y gradual empuja el émbolo, haciendo menos dolorosa la inyección. El sonido que emite al incrementar la dosis es diferente del de disminuirla.

A pesar de compartir la vía de administración con las insulinas y análogos, su mecanismo de acción es diferente y como consecuencia de ello, los efectos sobre el peso corporal y el riesgo de hipoglucemia también lo son.

En la tabla 3, se detallan algunas de las características más relevantes.

Tabla 3. Algunas de las propiedades más relevantes de los antidiabéticos ArGLP-1

Fármaco	Medicamento	Pautas dosificación	Efecto sobre el peso	Efectos adversos más frecuentes
Albiglutida	Eperzan®	1 iny sc/semana	Neutro	Diarrea (13%), vómitos (5%), náuseas (12%), estreñimiento (5%), obstrucción intestinal (0,3%), pancreatitis (0,3%). Reacciones en lugar de inyección (8,8%)
Dulaglutida	Trulicity®	1 iny sc/semana	Sí	Náuseas (17,2%), diarrea (12,5%), vómitos (9,2%), nasofaringitis (8,8%), cefalea (7,3%)
Exenatida	Byetta®	2 iny sc/día	Sí	Náuseas (50%), vómitos (20%), diarrea (13%). Reacción lugar de la inyección (5,1%). Hiperhidrosis
Exenatida semanal (liberación prolongada)	Bydureon®	1 iny sc/semana	Sí	Respecto a la pauta diaria: menor incidencia de náuseas (25%) y mayor incidencia de reacciones en el lugar de la inyección (16%).
Liraglutida	Victoza®	1 iny sc/día	Sí	Náuseas (23,2%), diarrea (15,5%), vómitos (11%), cefaleas (11%).
Lixisenatida	Lyxumia®	1 iny sc/día	Sí	Náuseas (26%), vómitos (10,5%), diarrea (10%), cefaleas (10%)

NORMAS CORRECTA ADMINISTRACION Y CONSERVACIÓN DE ALBIGLUTIDA (EPERZAN®)

Se administra una vez a la semana en inyección subcutánea, siempre el mismo día de la semana y a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Si se olvida una dosis, se inyecta la siguiente tan pronto como sea posible y dentro de los 3 días siguientes. Si han pasado los 3 días, esperar al día estipulado. Se puede cambiar de día siempre que entre dos dosis transcurran como mínimo 4 días. Se recomienda cambiar el punto de inyección en cada dosis.

Se debe almacenar en frigorífico (entre 2°C y 8°C) aunque los pacientes pueden conservar las plumas de Eperzan® hasta 4 semanas a temperatura ambiente, sin sobrepasar 30°C. Transcurrido este tiempo, deben ser utilizadas o desechadas. No se debe congelar.

Se comercializa en dos dosis diferentes: 30 mg (pluma marrón) y 50 mg (pluma verde) ambas en un estuche que contiene 4 plumas monodosis desechables, con sus 4 agujas correspondientes. Cada dispositivo contiene un compartimento con el polvo y otro con el disolvente. Hay que mezclarlos girando la pluma, esperar 15 minutos, eliminar las burbujas y ajustar la aguja. Tras la reconstitución, la pluma debe utilizarse antes de las 8 horas siguientes y si ya tiene la aguja puesta, utilizarla inmediatamente, de lo contrario el medicamento puede secarse dentro de la aguja y bloquearla.

NORMAS CORRECTA ADMINISTRACION Y CONSERVACIÓN DE DULAGLUTIDA (TRULICITY®)

La administración de este medicamento es semanal, por vía subcutánea y en cualquier momento del día, con o sin comida. Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible, si faltan 3 días o más para la siguiente. Si faltan menos de 3 días (72 horas), se debe omitir la dosis olvidada y administrar la siguiente de forma habitual el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar después con su pauta semanal habitual. Si fuera necesario, se puede cambiar el día de administración, siempre que se hayan superado los 3 días desde la última dosis.

Se presenta en estuche con 4 plumas monodosis desechables, con sus agujas, que contiene 0,5 ml de solución. La presentación de 0,75 mg presenta una etiqueta amarilla y la de 1,5 mg es azul. Trulicity® debe conservarse en el envase original y refrigerado (entre 2°C y 8°C), pero antes de su uso el paciente puede conservarlo sin refrigeración hasta 14 días a temperatura por debajo de 30°C.

No debe utilizarse si aparecen partículas en suspensión o si la solución está turbia y/o tiene color; así como si se ha congelado.

El dispositivo es sencillo y fácil de utilizar: se debe quitar el precinto, girar menos de un cuarto de vuelta,

apoyar sobre la zona de inyección y pulsar un botón que extiende la aguja (escondida hasta el momento), libera el émbolo e inyecta la dosis semanal. Acabado el proceso, la aguja se retrae y solo queda proceder a desechar el dispositivo.

NORMAS CORRECTA ADMINISTRACION Y CONSERVACIÓN DE EXENATIDA

BYETTA®

Se aplica por vía subcutánea una dosis cada 12 h. Debe administrarse durante el periodo de 60 minutos antes del desayuno y de la cena, o bien de dos comidas principales separadas entre sí al menos 6h; nunca después de las comidas. Si se olvida una dosis, el tratamiento debe continuar con la siguiente.

Se debe conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). La pluma en uso se debe conservar por debajo de 25 °C, sin aguja y con el capuchón colocado para protegerla de la luz.

Cada pluma precargada contiene 60 dosis (aproximadamente 1,2 ml) para 30 días. Hay dos presentaciones: de 5 mcg/dosis (etiqueta naranja) y de 10 mcg/dosis (etiqueta amarilla). No se incluyen las agujas para inyección. La preparación de la pluma se debe realizar justo antes de utilizarla por primera vez y ya estará lista para el resto del mes.

BYDUREON®

Este medicamento contiene exenatida de liberación prolongada. Se administra de forma semanal, en cualquier momento del día, independientemente de las comidas y siempre el mismo día de cada semana.

En caso de ser necesario se puede cambiar el día de la inyección, siempre que la siguiente dosis se administre al menos 24 horas después. Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible. Para la siguiente inyección, los pacientes pueden volver a su día habitual.

Se debe almacenar en nevera (2° C - 8 ° C). No congelar. Las plumas se pueden conservar hasta 4 semanas por debajo de 30°C antes de su uso. Al final de este periodo, las plumas se deben utilizar o desechar.

Se recomienda conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Se presenta en un envase con 4 plumas precargadas de un solo uso. Se debe reconstituir el polvo con el disolvente transparente y libre de partículas. Después de la suspensión, la mezcla será blanquecina y turbia.

Solo se deben utilizar las agujas especiales que se suministran con la pluma (dos por pluma, una de ellas de repuesto). Una vez reconstituida debe inyectarse inmediatamente.

NORMAS CORRECTA ADMINISTRACION Y CONSERVACIÓN DE LIRAGLUTIDA (VICTOZA®)

Se administra vía subcutánea una vez al día, independientemente de las comidas. Aunque puede variar el momento de la administración, es preferible que se inyecte en torno a la misma hora del día. La dosis diaria oscila de 0,6 a 1,8 mg como máximo. El tratamiento se inicia con una dosis baja e irá aumentando gradualmente durante las primeras tres semanas.

Se debe almacenar en frigorífico (entre 2°C y 8°C) pero no congelarlo. Después del primer uso se puede conservar por debajo de 30°C y con el capuchón puesto para protegerla de la luz, durante 1 mes como máximo.

Victoza® se comercializa el envase con dos plumas. Cada una contiene 3 ml de solución transparente e incolora, pudiendo suministrar 30 dosis de 0,6 mg, 15 dosis de 1,2 mg o 10 dosis de 1,8 mg. La pluma está diseñada para su utilización con agujas desechables NovoFine o NovoTwist, pero no están incluidas. Con cada nueva pluma se debe comprobar el flujo solo la primera vez, antes de seleccionar la dosis.

NORMAS CORRECTA ADMINISTRACION Y CONSERVACIÓN DE LIXISENATIDA (LYXUMIA®)

Lyxumia® se administra una vez al día en la hora previa a cualquier comida. Una vez elegida la comida más adecuada, es preferible que la administración se realice antes de la misma todos los días. Si se olvida una dosis, se deberá inyectar dentro de la hora anterior a la siguiente comida. Las agujas para la pluma no están incluidas en el envase.

Se debe almacenar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) y alejado del compartimento de congelación. Después del primer uso, se debe conservar por debajo de 30 °C y durante un máximo de 14 días. Se recomienda mantener la pluma (sin la aguja) con el capuchón incorporado para protegerla de la luz.

Existen dos presentaciones: jeringas precargadas de 10 mcg (dispositivo verde) y de 20 mcg (morado) por dosis. Las agujas no están incluidas en el envase. Antes de la primera inyección, se debe activar la pluma ese mismo día. No es necesario medir cada dosis, porque ya viene establecida por el tipo de dispositivo.

RECUERDE QUÉ...

- Cada dispositivo de inyección debe utilizarlo un solo paciente.
- Todos los medicamentos agonistas del receptor GLP-1, insulinas y análogos se deben administrar por vía subcutánea (en el muslo, abdomen o parte superior del brazo). La única excepción es la insulina normal, regular o soluble, que se puede inyectar también por vía intravenosa.
- Una vez administrado el medicamento, se recomienda desechar la aguja para evitar la contaminación y el riesgo de bloqueo. Se aconseja utilizar una aguja nueva para cada inyección.
- Las jeringas precargadas, plumas o bolígrafos de insulina, una vez utilizados no deben desecharse al contenedor de residuos domésticos, sino que deben depositarse en el punto SIGRE de la farmacia, siempre con la aguja tapada con su capuchón protector o similar

Bibliografía

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BotPLUS 2.0. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com/> . Último acceso agosto 2016.
2. Ficha técnica Tresiba. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS_CIMA: Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf . Último acceso agosto 2016.
3. Ficha técnica Levemir. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS_CIMA: Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf . Último acceso agosto 2016.
4. Ficha técnica Toujeo. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS_CIMA: Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000309/WC500047935.pdf . Último acceso agosto 2016.
5. Ficha técnica Eperzan. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS_CIMA: Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002735/WC500165117.pdf . Último acceso agosto 2016.
6. Ficha técnica Trulicity. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS_CIMA: Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002825/WC500179470.pdf . Último acceso agosto 2016.
7. Ficha técnica Byetta. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS_CIMA: Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf . Último acceso agosto 2016.
8. Ficha técnica Bydureon. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS_CIMA: Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002020/WC500108241.pdf . Último acceso agosto 2016.
9. Ficha técnica Victoza. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS_CIMA: Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf . Último acceso agosto 2016.
10. Ficha técnica Lyxumia. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS_CIMA: Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf . Último acceso agosto 2016.