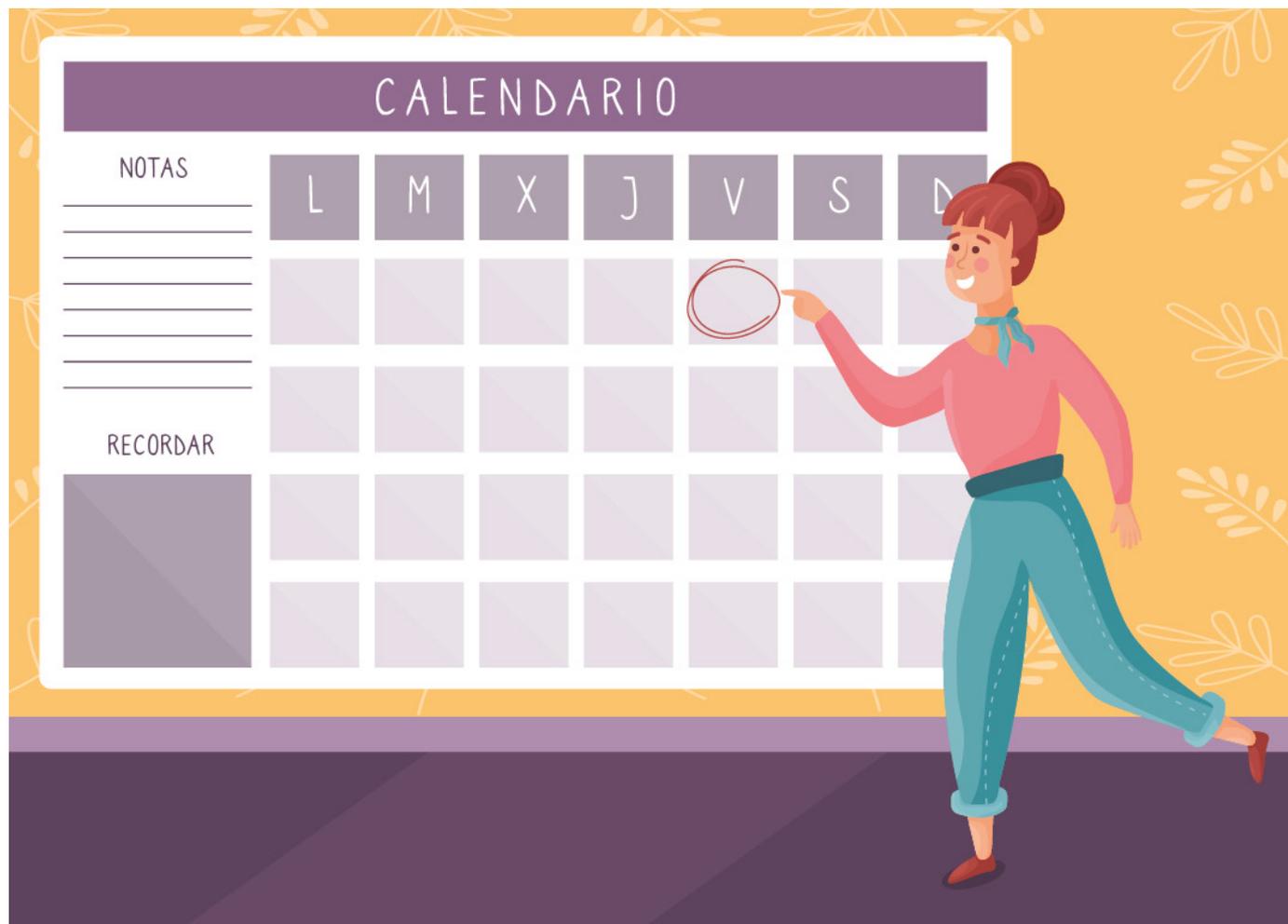


**Dr. Fernando Gallo Trébol.**

Médico de Familia. Centro de salud Joaquín Elizalde. Logroño.

**Dra. María Teresa Medrano González.**

Médico de Familia. Centro de salud Joaquín Elizalde. Logroño.



Insulina semanal para las personas con diabetes mellitus tipo 2: Una gran revolución

Recientemente, en el año 2021, hemos celebrado el primer siglo de historia de la insulina desde que, en 1921, unos investigadores en Toronto, Frederick Banting y Charles Best, extrajeron con éxito insulina del páncreas de un perro y analizaron su efecto, lo que trajo esperanza por primera vez en la historia a las personas con diabetes. (1).

Desde entonces, con el objetivo de mejorar su farmacocinética, se han efectuado modificaciones de su molécula para sintetizar análogos de insulina que reproducen mejor la acción fisiológica de la insulina humana buscando una duración de acción más prolongada, menor variabilidad, más predictibilidad y menos hipoglucemias nocturnas (2). **Figura 1.**

En la búsqueda de la simplificación y la mejora en la eficacia del tratamiento se están desarrollando las nuevas **insulinas semanales o de acción ultra-lenta**. Su indicación, hasta ahora, se limita a pacientes con diabetes mellitus tipo 2, esperando que se puedan utilizar más adelante en pacientes con diabetes tipo 1 según los resultados en posteriores estudios.

A lo largo del 2020 se han presentado los estudios pivotaes de una insulina semanal llamada **Icodec** a través del programa ONWARDS. Es el primer análogo de insulina basal de acción muy prolongada, que ha conseguido una mayor estabilidad molecular, menor degradación enzimática y un reducido aclaramiento mediado por receptor. Estas características condicionan que Icodec tenga una vida media de aproximadamente 196 horas y pueda administrarse una vez por semana.

Otra insulina de uso semanal, aunque en fases más precoces de la investigación, es **Efsitora Alfa**, insulina basal de administración semanal que ha demostrado una vida media de unos 17 días, con un efecto hipoglucemiante de hasta 10 días que muestra una reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y un perfil de seguridad comparable al de la insulina diaria. Se anuncian resultados positivos de los ensayos clínicos de fase 3 QWINT-2 y QWINT-4, que evalúan la insulina efsitora de administración semanal en adultos con diabetes de tipo 2 que utilizan insulina por primera vez en aquellos que requieren múltiples inyecciones diarias de insulina. En los ensayos clínicos 'treat to target', (la estrategia 'treat to target' implica establecer metas terapéuticas específicas y ajustar el tratamiento en función de los resultados que se van obteniendo) efsitora mostró no inferioridad en la reducción de la hemoglobina HbA1c en comparación con las insulinas basales de uso diario más comúnmente utilizadas en todo el mundo.

Como todos sabemos el tratamiento con insulina no es sencillo y existen ciertas **barreras para la insulización** que pueden analizarse, tanto desde el punto de vista del paciente como del profesional sanitario, siendo en diversos as-

pectos comunes a ambos. Comentamos dichas barreras y analizaremos si, a la vista de los datos que poseemos, las insulinas semanales pueden ser un avance en la superación de algunas de dichas barreras y, por tanto, una ayuda para mejorar el tratamiento de los pacientes con diabetes.

Desde el punto de vista de los pacientes, algunas de las barreras que podemos encontrarnos son:

- 1.- Sentimiento de estigma.
- 2.- Percepción de última etapa de la enfermedad.
- 3.- Sensación de fracaso.
- 4.- Pérdida de independencia.
- 5.- Dificultad para el automanejo de la enfermedad.
- 6.- Miedo a las hipoglucemias y al aumento de peso.
- 7.- Tratamiento complejo.
- 8.- Aumento de la responsabilidad por parte de pacientes y cuidadores en la toma de decisiones. ➤

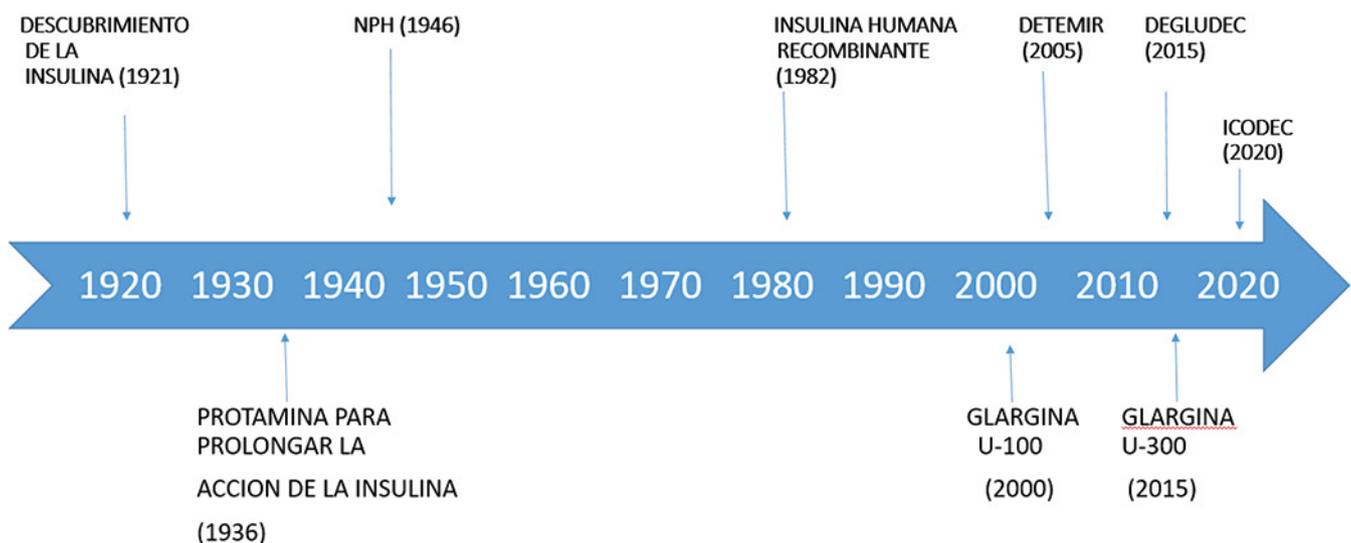


FIGURA 1



» Desde el punto de vista del personal sanitario también hay barreras que limitan el uso de estos tratamientos:

- 1.- Falta de experiencia, conocimiento, entrenamiento, habilidad, confianza, etc.
- 2.- Falta de educación del paciente y soporte educativo.
- 3.- Complejidad de los regímenes terapéuticos y de la titulación.
- 4.- Falta de tiempo en la práctica diaria.

5.- Presión de algunos pacientes y cuidadores para retrasar el inicio de la insulinización.

Todos estos problemas derivan en que, **según un estudio, un tercio (33,2%) de los pacientes informaron omisión y/o falta de adherencia a la insulina al menos un día en el último mes, con un promedio de 3,3 días.** Así mismo, tres cuartas partes (72,5%) de los médicos informaron que sus pacientes no usaban su insulina según lo prescrito (3).

La administración de tratamientos de forma semanal no es nueva, y ya vamos

teniendo experiencia en otros sectores terapéuticos. Hay atributos positivos reconocidos en el uso de medicaciones semanales en comparación con la administración diaria, como pueden ser:

- 1.- Mayor satisfacción con el tratamiento.
- 2.- Mejor adherencia. La mayoría de los estudios en todos los ámbitos de la medicina muestran que la simplificación de los regímenes terapéuticos redonda en una mejoría del cumplimiento, la obtención de objetivos y la me-»

- » joría de la expectativa y de la calidad de vida.
- 3.- Mejora de la sensación de calidad de vida.
- 4.- Importante reducción de sensación de estar tratado.
- 5.- Facilitan el cuidado y la supervisión del tratamiento.

Independientemente de estas mejoras que, de entrada, se atribuyen a las medicaciones de uso semanales, estas nuevas insulinas tendrán que responder a algunas preguntas:

- 1.- ¿Reduce la glucemia tanto como lo esperado para una insulina basal?
- 2.- ¿Incrementa el riesgo de hipoglucemia? ¿Cuál es la duración de la hipoglucemia inducida?
- 3.- ¿Qué ocurre con el tiempo en rango? ¿O bajo rango?
- 4.- ¿Qué ocurre si se administra una dosis extra?
- 5.- ¿Cómo empiezo y titulo?

Comencemos.

¿Reduce la glucemia tanto como lo esperado para una insulina basal?

En los estudios pivotaes de las moléculas mencionadas al inicio de esta revisión, se muestra que, en cuanto a efectividad en el control de la diabetes, icodec no es inferior a insulina glargina (4) y efsitora no es inferior a insulina degludec (5). Los resultados que revelan son uniformemente favorables para las insulinas semanales.

En ambos programas, ONWARDS y QWINT, se han comparado ambas insulinas con las insulinas diarias, tanto en pacientes sin tratamiento insulínico previo como en pacientes que ya las estaban usando. En estos estudios se demostró una reducción de la HbA1c algo superior en comparación con los análogos de insulina basal diaria (glargina U100 y degludec), excepto en pacientes en régimen bolo-basal en los que no hubo diferencias.

¿Incrementa el riesgo de hipoglucemia? ¿Y la duración?

Los estudios demuestran que el tratamiento con icodec logró un excelente control glucémico similar al degludec, sin hipoglu-»

**LOS PACIENTES
PASAN
DE INYECTARSE
365 VECES
AL AÑO
A HACERLO
SÓLO 54**

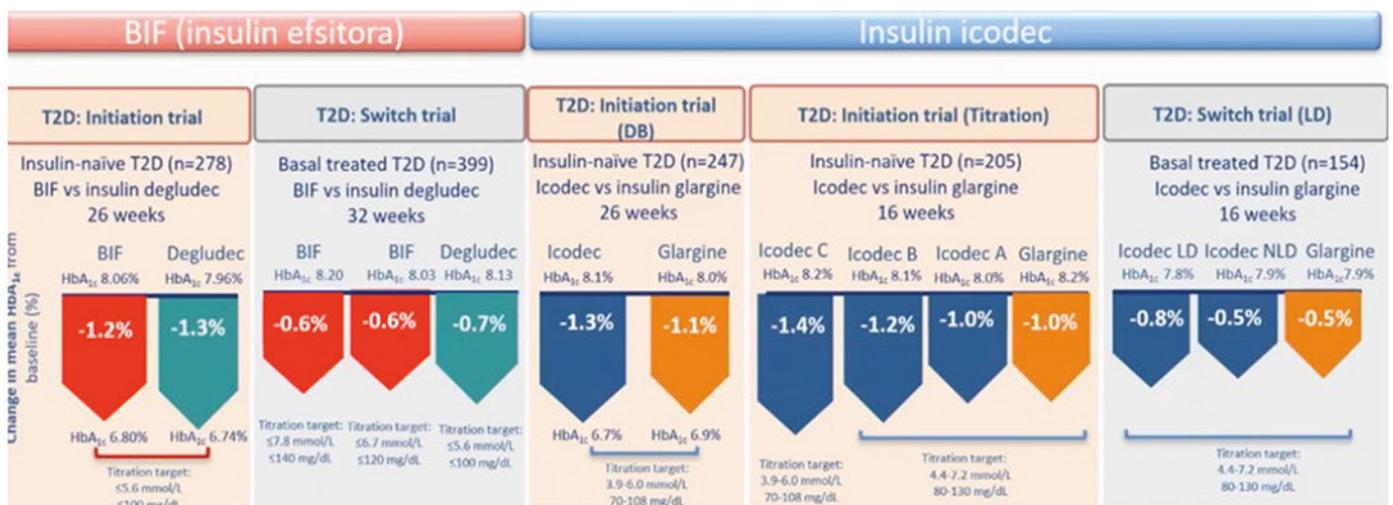


FIGURA 2. Comparativa de insulinas semanales con diarias. Adaptado de (4) y (5).

EN LOS PACIENTES QUE CAMBIEN DE INSULINA BASAL DIARIA A INSULINA SEMANAL, CALCULAREMOS LA DOSIS AUMENTANDO SIETE VECES LA DOSIS DE LA INSULINA BASAL DIARIA QUE VENÍAN UTILIZANDO

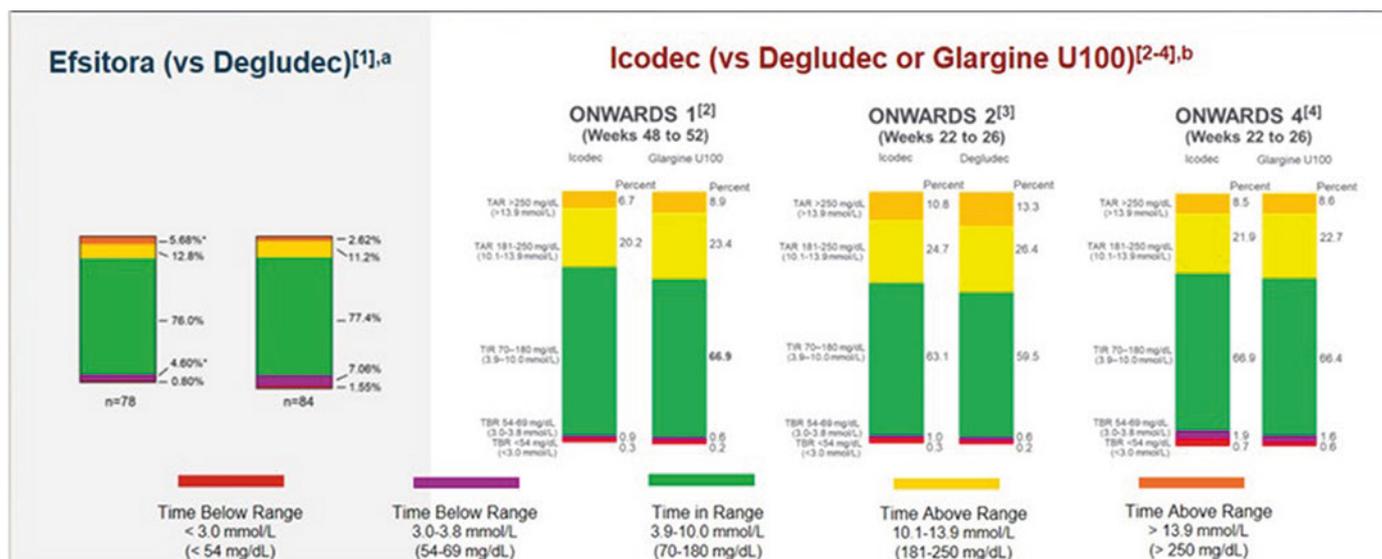


FIGURA 3

» cemas preocupantes ni otros hallazgos de seguridad.

En los estudios ONWARDS 2 y 4 se analizaron la duración de las hipoglucemias mediante el dispositivo de monitorización continua de glucosa (MCG) Dexcom G las semanas 0 a 4, 22 a 26 y 27 a 31. En ellos se demostró que la duración de las hipoglucemias es similar a la generada por las insulinas basales diarias (6).

En general se reporta un ligero aumento de la incidencia de hipoglucemias, pero de características leves y sin gran trascendencia clínica. La duración de las hipoglucemias es similar (7).

La mayoría de los episodios de hipoglucemia fueron < 70 mg/dl, teniendo los episodios de menos de 54 mg/dl una duración inferior a 15 minutos.

No hubo diferencias sustanciales en el número de hipoglucemias menores de 54 mg/dl de más de 15 minutos de duración (8) (9).

En un metaanálisis (9) si bien se vio que hubo una incidencia significativamente mayor de hipoglucemia de nivel 1 (leves) con insulina icodec, no se observaron diferencias significativas para la incidencia de hipoglucemia de niveles 2, 3 y 2/3 combinados (clínicamente significativa, nivel 2 o grave, nivel 3). Pese a lo primero, se concluyó que no hubo problemas de seguridad importantes con respecto a la hipoglucemia o los eventos adversos.

Similares resultados se están reportando con la insulina efsitora.

¿Qué ocurre con el tiempo en rango? ¿O bajo rango?

Los estudios que valoran el tiempo en tango (TIR), tiempo bajo rango (TBR) y el tiempo sobre rango (TAR) con la MCG en personas previamente tratadas con insulina basal diaria cambiada a insulina semanal, presentan valores entre el período de cambio (semanas 0 a 4) y semanas 22 a 26 totalmente superponibles con una leve mejoría del TIR a favor de ésta última (8). **Figura 3.**

Los pacientes permanecieron durante menos tiempo fuera de rango y también mostraron menos hipoglucemias nocturnas.

¿Qué ocurre si se administra una dosis extra?

Una dosis doble o triple de insulina icodec una vez a la semana no conduce a un mayor riesgo de hipoglucemia en comparación con glargina una vez al día. Duran-

SÓLO EN LA PRIMERA INYECCIÓN, LA DOSIS SE AUMENTARÁ UN 50% (DOSIS BASAL DIARIA MULTIPLICADA POR SIETE MÁS UN 50%), PARA VOLVER A LA DOSIS CALCULADA (DOSIS BASAL DIARIA MULTIPLICADA POR SIETE) EN LA SEGUNDA SEMANA

te la hipoglucemia, se observó una respuesta sintomática comparable y una respuesta endocrina moderadamente mayor para icodec frente a glargina (10).

¿Cómo empiezo y título?

Indicaremos la administración subcutánea de la insulina semanal, el mismo día de cada semana, a cualquier hora del día.

Si fuera necesario, se podría cambiar la administración hasta un máximo de tres días, aunque siempre manteniendo un mínimo de cuatro días entre cada inyección.

Los pacientes sin tratamiento previo con insulina comenzarán con 70 UI.

En los pacientes que cambien de insulina basal diaria a insulina semanal, calcularemos la dosis aumentando siete veces la dosis de la insulina basal diaria que venían utilizando.

Sólo en la primera inyección, la dosis se aumentará un 50% (dosis basal diaria multiplicada por siete más un 50%), para volver a la dosis calculada (dosis basal diaria multiplicada por siete) en la segunda semana. Esta dosis de carga se indica para mejorar el tiempo en rango, reduciendo el deterioro transitorio del control glucémico que se produciría hasta alcanzar el estado estacionario (4). **D**

CONCLUSIONES

Como resumen diríamos que parece que estas insulinas basales de administración semanal pueden llegar a ser una magnífica innovación. Una forma más amigable de empezar con la terapia insulínica, mejorando la calidad de vida de las personas con diabetes mellitus tipo 2 e, igualmente para los profesionales, un tratamiento de fácil uso y adiestramiento con gran aceptación por parte del paciente.

Sin embargo, todavía quedan preguntas en las que habría que profundizar como son la influencia del ejercicio, el efecto de enfermedades intercurrentes, el ayuno prolongado, la hospitalización, el impacto sobre peso corporal, el embarazo, el intercambio con insulina diaria, el posible impacto psicológico de la administración semanal de grandes dosis de insulina y las nuevas estrategias de dosificación, muy distintas de las que conocemos actualmente. Todos estos y otros muchos aspectos se irán dilucidando en posteriores estudios y en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Leiva A., Brugués E., Leiva-Pérez A. El descubrimiento de la insulina: continúan las controversias después de 90 años. Elsevier Endocrinología y nutrición. 2011. Vol. 58. Núm. 9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-el-descubrimiento-insulina-continuan-controversias-S1575092211003172>.
- (2) Laudo C, Puigdevall V. Las insulinas basales más recientes, ¿realmente son más novedosas? Med Clin (Barc).2016;147:297-99.
- (3) Peyrot M et al. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. Diabet Med. 2012; 29(5): 682-689.
- (4) Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin. <https://orcid.org/0000-0001-8324-3275>.
- (5) Once-weekly insulin icodec vs once-daily insulin glargine in type 2 diabetes: Design and rationale for the QWINT phase 3 clinical development programme. <https://doi.org/10.1111/dom.15604>.
- (6) Once-Weekly Basal Insulin Fc Demonstrated Similar Glycemic Control to Once-Daily Insulin Degludec in Insulin-Naive Patients With Type 2 Diabetes: A Phase 2 Randomized Control Trial. <https://doi.org/10.2337/dc22-2396>.
- (7) Once-Weekly Insulin Icodec vs Once-Daily Insulin Degludec in Adults With Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The ONWARDS 3 Randomized Clinical Trial. DOI:10.1001/jama.2023.11313.
- (8) CGM in insulin-experienced individuals with type 2 diabetes switched to once-weekly insulin icodec versus once-daily comparators in ONWARDS 2 and 4: post hoc analysis. 59th EASD Annual Meeting. Short Oral Discussion Area 11.
- (9) Efficacy and safety of once-weekly insulin icodec in type 2 diabetes: A meta-analysis of ONWARDS phase 3 randomized controlled trials. <https://doi.org/10.1111/dom.15408>.
- (10) Hypoglycemia Frequency and Physiological Response to Double or Triple Doses of Once-Weekly Insulin Icodec vs. Once-Daily Insulin Glargine in T2D. <https://doi.org/10.2337/db22-216-OR>.