



Dr. Alberto Aliaga Verdugo.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Quirónsalud Sagrado Corazón. Sevilla.



Dra. Irene Aguilera García.
Servicio de Diabetología
Hospital Universitario Cochin. Paris



Insulinas semanales más cerca de la clínica ¿Para quién? ¿Cómo utilizarlas?

La insulina es la base del tratamiento de las personas con diabetes tipo 1 (DM1) y suele ser necesaria en los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) a medida que la enfermedad progresa. Su innovación y desarrollo no ha cesado desde su descubrimiento hace un siglo.

Aunque las formulaciones actuales son muy eficaces y han mejorado su perfil de seguridad en comparación con insulinas de generaciones anteriores, aún existen **barreras (figura 1)** que retrasan su inicio y reducen la adherencia al tratamiento, lo que se traduce en un control glucémico inadecuado y el consiguiente aumento del riesgo de complicaciones y de costes sanitarios.

Además de medidas de educación y apoyo a los pacientes, sería razonable predecir que la llegada de insulinas de administración semanal, que permitan disminuir el número de inyecciones y la carga del tratamiento, reduciría la inercia clínica, aumentaría la adherencia al tratamiento y mejoraría la calidad de vida de los pacientes, siempre que su perfil de eficacia y seguridad fuese comparable al de las insulinas actuales.

¿QUÉ SON LAS INSULINAS SEMANALES? TIPOS Y RESULTADOS

Las insulinas semanales son análogos de insulina basal de acción ultralarga diseñadas, como se ha descrito previamente para otras insulinas basales (glargina, detemir, etc.), con los objetivos principales de entretener su absorción tras la inyección y reducir su eliminación renal para obtener una molécula con una vida media más larga.

Hasta la fecha, se han utilizado tres estrategias para prolongar la semivida de los análogos de la insulina basal, utilizando diversos enlaces químicos (conjugación, fusión o acilación) entre la insulina y otras moléculas, como inmunoglobulinas o ácidos grasos, para crear moléculas más grandes con propiedades químicas diferentes [1].

En la última década se han desarrollado 6 moléculas de insulina de administración semanal, de las cuales sólo 2 han alcanzado fases avanzadas de desarrollo clínico.

ICODEC

Icodec es actualmente la molécula en desarrollo más avanzada. Se trata de un análogo de insulina con una sustitución de tres aminoácidos unido a un ácido graso de 20 carbonos, que le confiere una unión fuerte y reversible a la albumina plasmática, y reduce la degradación enzimática y la eliminación mediada por el receptor de insulina [1]. Por todo ello, alcanza una semivida de aproximadamente **8 días** con un efecto hipoglucemiante uniforme. Además, se ha diseñado con una concentración de 700 UI/ml, por lo que no se ve afectado el volumen inyectado y mantiene un depósito subcutáneo mínimo.

En estudios realizados en pacientes con DM1, en comparación con degludec, la reducción de la HbA1c fue similar, pero con un aumento de la hipoglucemia de grado 2 o grave [2].

En estudios realizados en pacientes con DM2, tanto naive como con tratamiento insulínico previo, mostró una reducción de la HbA1c 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. En cuanto a la seguridad, las tasas de hipoglucemia fueron muy bajas, aunque en algunos casos fueron significativamente superiores a las del comparador [3-7].

»

HASTA LA FECHA, SE HAN UTILIZADO TRES ESTRATEGIAS PARA PROLONGAR LA SEMIVIDA DE LOS ANÁLOGOS DE LA INSULINA BASAL, UTILIZANDO DIVERSOS ENLACES QUÍMICOS (CONJUGACIÓN, FUSIÓN O ACILACIÓN) ENTRE LA INSULINA Y OTRAS MOLÉCULAS, COMO INMUNOGLOBULINAS O ÁCIDOS GRASOS, PARA CREAR MOLÉCULAS MÁS GRANDES CON PROPIEDADES QUÍMICAS DIFERENTES

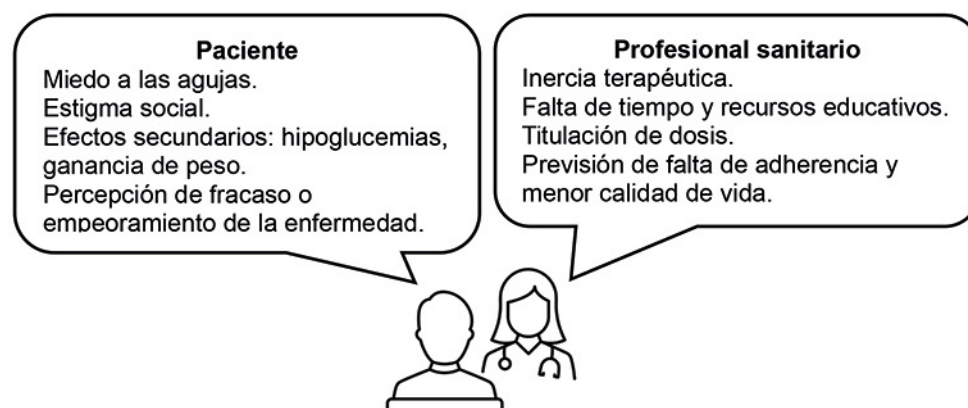


FIGURA 1. Barreras del tratamiento insulínico.



» EFSITORA ALFA

Esta insulina de acción ultralarga se forma mediante la fusión de la molécula de insulina con la fracción cristalizable de la inmunoglobulina G. Ha demostrado una semivida de **17 días**, un perfil plano y un efecto hipoglucemiante de hasta 10 días a través de un triple mecanismo: reducción de la absorción subcutánea, reciclado endotelial característico de las inmunoglobulinas y disminución del aclaramiento renal [1].

Tras mostrar resultados de eficacia y seguridad similares a los de la insulina degludec en ensayos clínicos de fase 2, tanto en pacientes con DM1 como con DM2, actualmente se están llevando a cabo los estudios de desarrollo clínico de fase 3 [8-10].

¿CÓMO UTILIZARLAS?

Basándonos en la experiencia de los ensayos clínicos de fase 3 con Icodec, recomendaremos la administración subcutánea de la insulina semanal, el mismo día de cada semana, a cualquier hora del día. En pacientes con DM2, si fuera necesario, se podría cambiar la administración hasta un máximo de 3 días, aunque siempre

manteniendo un mínimo de 4 días entre cada inyección.

En cuanto a la dosis de inicio, los pacientes sin tratamiento previo con insulina comenzarán con 70 UI. Por otro lado, 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 x 7 + 50%), para volver a la dosis calculada (dosis basal diaria x 7) en la segunda semana. Se ha demostrado que esta **dosis de carga** mejora el tiempo en rango, reduciendo el deterioro transitorio del control glucémico que se produciría hasta alcanzar el estado estacionario [3-7].

El **ajuste de dosis** en las sucesivas semanas se realizará utilizando las 3 últimas glucemias basales (2 días previos y el día de la administración):

- Si >130 mg/dL, aumentar +20UI.
- Si <80 mg/dL, reducir -20 UI.

Los resultados de los ensayos clínicos de fase 3 con Efsitora, confirmarán la necesidad previsible de una dosis de carga

inicial, y determinarán el algoritmo de ajuste de dosis más adecuado.

¿A QUIÉN VAN DIRIGIDAS?

Muchos de los pacientes candidatos a un tratamiento con insulina basal una vez al día podrían beneficiarse de este tipo de insulina.

Entre ellos se incluyen pacientes con DM1 en el momento del debut, pacientes con DM2 con un control glucémico insuficiente a pesar de la intensificación de todas las demás opciones hipoglucemiantes o con contraindicaciones/intolerancia a las mismas, y pacientes que necesitan ayuda con las inyecciones, lo que reduciría la carga de trabajo de los cuidadores y/o del personal sanitario a domicilio o de residencias de ancianos.

Del mismo modo, un menor número de inyecciones podría mejorar la adherencia y el control glucémico en pacientes propensos a omitir dosis de insulina, como los adolescentes con DM1, con impacto positivo esperado en la frecuencia de la cetoacidosis diabética.

La relativamente menor flexibilidad que »

» implica la dosificación semanal sugiere que puede ser más apropiada en pacientes con un control estable de la glucosa, una variación relativamente baja de las necesidades basales de insulina y un estilo de vida predecible.

Además, en el caso de pacientes en tratamiento con análogos de GLP1 (aGLP1), se están desarrollando **coformulaciones** de insulina semanal junto a aGLP1, de forma que se podrían administrar mezcladas y reducir al mínimo el número de inyecciones semanales.

CUESTIONES POR RESOLVER

Algunas de las cuestiones relativas a la seguridad de estas insulinas, como el riesgo de hipoglucemia (frecuencia, gravedad y duración) o el impacto sobre peso corporal, han sido resueltas con los datos tranquilizadores de las últimas publicaciones.

En cualquier caso, el entorno del ensayo clínico es muy diferente al de la práctica clínica, por lo tanto, será necesario educar tanto a los médicos como a los

pacientes ante 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.

El cambio de la administración diaria a la semanal plantea nuevos retos tributarios del desarrollo de pautas de manejo ante el ejercicio, el ayuno, los días de enfermedad, la hospitalización o la cirugía, así como escenarios de doble dosificación, omisión u administración accidental. **D**

CONCLUSIONES

- Las insulinas semanales parecen ser el próximo avance en la terapia insulínica, de la mano de Icodec y Efsitora, con una reducción de las inyecciones anuales de insulina basal de 365 a 52 inyecciones.
- Hasta la fecha, estas nuevas formulaciones han demostrado un control glucémico similar o incluso superior que el de los análogos de insulina basal diaria actualmente comercializados, con un buen perfil de tolerancia y seguridad a pesar de presentar una semivida más larga.
- La evidente comodidad que ofrece su administración semanal podría ayudar a superar la inercia terapéutica, con una adopción más temprana del tratamiento con insulina, al tiempo que mejoraría la adherencia al tratamiento y, por tanto, el control glucémico. Aunque todavía quedan algunas incógnitas por despejar, el futuro de las insulinas semanales parece muy prometedor.

BIBLIOGRAFÍA

- Rosenstock J, Del Prato S. Basal weekly insulins: the way of the future! *Metabolism*. 2022 Jan;126:154924.
- Russell-Jones D, Babazono T, Cailleteau R, Engberg S, Irace C, Kjaersgaard MIS, Mathieu C, Rosenstock J, Woo V, Klonoff DC. Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec as part of a basal-bolus regimen in individuals with type 1 diabetes (ONWARDS 6): a phase 3a, randomised, open-label, treat-to-target trial. *Lancet*. 2023 Nov 4;402(10413):1636-1647.
- Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, Jódar E, Liang B, Lingvay I, Nishida T, Trevisan R, Mosenzon O; ONWARDS 1 Trial Investigators. Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin. *N Engl J Med*. 2023 Jul 27;389(4):297-308.
- Philis-Tsimikas A, Asong M, Franek E, Jia T, Rosenstock J, Stachlewska K, Watada H, Kellner M. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in individuals with basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2): a phase 3a, randomised, open label, multicentre, treat-to-target trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 Jun;11(6):414-425.
- Lingvay I, Asong M, Desouza C, Gourdy P, Kar S, Vianna A, Vilsbøll T, Vinther S, Mu Y. Insulina Icodec una vez a la semana frente a Insulina Degludec una vez al día en adultos con diabetes tipo 2 con insulina ingenua: El ensayo clínico aleatorizado ONWARDS 3. *JAMA*. 2023 Jul 18;330(3):228-237.
- Mathieu C, Ásbjörnsdóttir B, Bajaj HS, Lane W, Matos ALSA, Murthy S, Stachlewska K, Rosenstock J. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial. *Lancet*. 2023 Jun 10;401(10392):1929-1940.
- Bajaj HS, Aberle J, Davies M, Donatsky AM, Frederiksen M, Yavuz DG, Gowda A, Lingvay I, Bode B. Once-Weekly Insulin Icodec With Dosing Guide App Versus Once-Daily Basal Insulin Analogues in Insulin-Naive Type 2 Diabetes (ONWARDS 5) : A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2023 Sep 26.
- Kazda CM, Bue-Valleskey JM, Chien J, Zhang Q, Chigutsa E, Landschulz W, Wullenweber P, Haupt A, Dahl D. Novel Once-Weekly Basal Insulin Fc Achieved Similar Glycemic Control With a Safety Profile Comparable to Insulin Degludec in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2023 May 1;46(5):1052-1059. doi: 10.2337/dc22-2395.
- Bue-Valleskey JM, Kazda CM, Ma C, Chien J, Zhang Q, Chigutsa E, Landschulz W, Haupt A, Frias JP. 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. *Diabetes Care*. 2023 May 1;46(5):1060-1067.
- Frias J, Chien J, Zhang Q, Chigutsa E, Landschulz W, Syring K, Wullenweber P, Haupt A, Kazda C. Safety and efficacy of once-weekly basal insulin Fc in people with type 2 diabetes previously treated with basal insulin: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 Mar;11(3):158-168.