

Degludec: insulina de larga duración

RESUMEN

La insulina degludec es una insulina basal análoga de nueva generación con duración de acción ultraprolongada que tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico único que la hace superior a otras insulinas basales administradas durante mucho tiempo, como las primeras insulinas humanas. Algunas ventajas observadas con la insulina degludec son la reducción importante de hipoglucemia confirmada y particularmente de la hipoglucemia nocturna. Este efecto prolongado con una sola aplicación y la flexibilidad en su administración también son destacables.

Palabras clave: insulina, degludec, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, hipoglucemia.

Elvira Graciela Alexanderson-Rosas¹
Juan Francisco Llamas-Moreno²
María Guadalupe Castro-Martínez³
Paul Frenk-Barón⁴
Oscar Alejandro Romo-Pérez⁵
Jorge Alberto Mena-Madrado⁶

¹ Jefe de Unidad 108, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Profesor titular de tercer año de la carrera de Médico Cirujano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

² Novo Nordisk México.

³ Directora de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Profesora titular del Curso de Especialización en Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

⁴ Internista, Hospital Ángeles Mocel.

⁵ Internista, Hospital Español de México.

⁶ Director Médico, Centro Vitalia Polanco, México.

Degludec: a long-duration insulin

ABSTRACT

Insulin degludec is an analog basal insulin of new generation with ultra-prolonged action duration with a unique pharmacokinetic and pharmacodynamic profile that makes it superior to other basal insulins administered during a long time, such as the first human insulins. Some advantages observed with insulin degludec are the important reduction of confirmed hypoglycemia, particularly night hypoglycemia. This prolonged effect with one application and the flexibility in its administration are also noticeable.

Key words: insulin, degludec, diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, hypoglycemia.

Recibido: 21 de abril 2015

Aceptado: 18 de agosto 2015

Correspondencia

Dra. Elvira Graciela Alexanderson Rosas
gralexanderson@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Alexanderson-Rosas EG, Llamas-Moreno JF, Castro-Martínez MG, Frenk-Barón P y col. Degludec: insulina de larga duración. Med Int Méx 2015;31:709-718.

ANTECEDENTES

La diabetes en el mundo, y especialmente en México, se ha incrementado de manera importante, en la actualidad la prevalencia nacional es de 14%. Se considera que para el año 2030 ésta será de 17.6%. En la actualidad, en México existen 10.6 millones de personas con diabetes; durante 2010 se gastaron 778 millones de dólares en su atención. Sin embargo, sólo 25% de los pacientes con diabetes alcanza la meta de control de hemoglobina A1c glucosilada de 7%, esto contribuye a que los pacientes sufran complicaciones microvasculares, entre las que destacan la retinopatía, la polineuropatía y la enfermedad renal crónica, y complicaciones macrovasculares, como el infarto de miocardio, la enfermedad vascular cerebral e incluso la enfermedad arterial periférica.

Pocos pacientes son tratados con insulina en México; sólo 6% de pacientes reciben insulina sola contra 72% que lo hacen con antidiabéticos orales, a pesar de que la falla secundaria a éstos es común y su administración se retrasa, por ejemplo, entre los médicos se ha identificado principalmente el temor a la hipoglucemia y de manera no tan importante del incremento del peso corporal.¹ Sin embargo, el Estudio Prospectivo del Reino Unido en Diabetes demostró en sus diferentes fases a 10, 20 y 30 años de seguimiento que el control glucémico es muy importante, sobre todo el alcanzado tempranamente de manera intensiva, porque se reducen las enfermedades cardiovasculares, incluido el infarto de miocardio. Este tratamiento intensivo incluye la administración de insulina.² En la actualidad, en un estudio realizado se detectó que 22% de los pacientes encontraba que los tiempos de aplicación fijos de las insulinas basales era difícil, sobre todo por los horarios rígidos³ y en otro estudio 28% planeaba sus actividades dependiendo de la administración de insulina.⁴ Por tanto, es necesario preguntarse ¿qué características debe tener una insulina basal ideal? la

respuesta debe incluir: duración de acción de al menos 24 horas para cubrir las necesidades del día con una sola inyección en todos los casos, menor riesgo de hipoglucemia, control de la glucemia, perfil farmacocinético plano, sin picos, perfil farmacodinámico reproducible, que proporcione un efecto de reducción de glucosa predecible cada día y flexibilidad con capacidad de modificar la hora de aplicación de día a día.

La insulina degludec es una insulina basal de nueva generación con duración de acción ultraprolongada, por su estructura y fórmula es única. Varios estudios farmacológicos clínicos muestran que su perfil farmacocinético y farmacodinámico es estacionario estable y plano con menor variabilidad de la glucosa en pacientes con diabetes tipos 1 y 2 en comparación con otros análogos basales. Su acción dura al menos 42 horas, con vida media de 25.4 horas con menor riesgo de hipoglucemia, sobre todo de la nocturna.^{5,6}

Farmacología de la insulina degludec

Las primeras insulinas desarrolladas carecían de periodos de acción prolongados, por lo que se realizaron las modificaciones a la estructura para lograr el efecto de alargar el periodo de acción, por ejemplo la incorporación de protamina en la formulación para crear una suspensión cristalina de hexámeros de insulina (insulina protamina Hagedorn, NPH), aumentar el contenido de cinc para retrasar la disociación de los hexámeros (Lente). Posteriormente se desarrollaron los análogos de insulinas basales para proveer un periodo de acción más largo y de esta manera cubrir los requerimientos de insulina por más tiempo y, además, reducir el riesgo de hipoglucemias, especialmente la hipoglucemia nocturna. El primer análogo fue insulina glargina que se obtiene mediante el cambio en el punto isoeléctrico de la molécula a un pH neutro menos soluble en el sitio de administración y que permite la precipitación en el tejido subcutáneo formando un depósito del que la insulina es

liberada lentamente. Posteriormente se introduce insulina detemir que se obtiene mediante la acilación con ligandos de ácidos grasos para permitir unión con albúmina.^{7,8}

Sin embargo, a pesar de estos desarrollos, los perfiles de variación de las insulinas para controlar la glucosa sanguínea en los pacientes eran diferentes: hasta de 68% con NPH, 48% con insulina glargina y 27% con insulina detemir.⁹

Degludec es una insulina basal de nueva generación neutra, soluble y con un periodo de acción ultraprolongado, desarrollada para su administración una vez al día en todos los pacientes.⁴

La estructura molecular de degludec es similar a la secuencia de aminoácidos de la insulina humana, salvo la remoción de treonina en la posición B30 y la adición de un ácido graso de 16 carbonos unido a una lisina en la posición B29 mediante un espaciador de ácido glutámico. Esta conformación permite su asociación en dihexámeros en la presencia de fenol, que cierra los extremos de los hexámeros evitando que se asocien más de dos de ellos entre sí. Después de la inyección en el tejido subcutáneo, el fenol difunde rápidamente, lo que abre los extremos de los dihexámeros, permitiendo la asociación entre ellos y formando largas cadenas de multihexámeros.

En las cadenas de multihexámeros, la lenta difusión del cinc permite la disociación de monómeros únicamente en los extremos de las cadenas de manera lenta y constante a la circulación, lo que permite una absorción estable y gradual de la insulina con una cinética de orden cero que produce una acción hipoglucemiante constante. Además, este método de absorción y liberación prolongada otorga una duración ultraprolongada con vida media de más de 25 horas y duración de acción de más de 42 horas, y permanece en sangre hasta por 120 horas.^{5,7,10-16} Esta duración ultraprolongada le confiere a

insulina degludec un perfil farmacocinético de reducción de glucosa más estable y plano, con menor riesgo de producir hipoglucemia y, por tanto, coeficiente de variación menor al de las insulinas anteriores; al compararla contra insulina glargina esta variabilidad es cuatro veces menor (coeficiente de variación de 20% con insulina degludec, 82% con insulina glargina).⁵

Además del mecanismo de acción de insulina degludec, su característica de ser soluble permite que pueda ser coformulada con otras insulinas, por ejemplo un análogo de acción rápida como insulina aspart.^{11,12,15}

Insulina degludec en pacientes con diabetes mellitus 1

La terapia con insulina se requiere en todos los pacientes con diabetes mellitus 1 y en algunos con diabetes mellitus 2, para alcanzar los controles y metas de glucosa.¹⁷ Sabemos que uno de los riesgos en el tratamiento con insulina para los pacientes con diabetes mellitus 1 es la hipoglucemia. Los análogos de insulina de acción prolongada basal tienen mayor predictibilidad farmacodinámica, por lo que disminuyen el riesgo de hipoglucemia en comparación con los otros análogos de insulina, como la insulina glargina y detemir.¹⁸

En el estudio de Kiss y su grupo, después de 104 semanas de tratamiento, se observó que los pacientes con diabetes mellitus 1 experimentaron cifras similares de glucosa en ayunas, así como disminución de HbA1c en 0.27%, además de menor dosis de insulina y menor riesgo de hipoglucemia nocturna vs insulina glargina ($p < 0.001$). El menor riesgo de hipoglucemia se atribuye a su perfil de acción ultraprolongado y la menor variabilidad glucémica. Este menor riesgo es un efecto sostenido que favorece a los pacientes a aprender a titular y ajustar la dosis de insulina.¹⁸

En otro estudio, el primero en evaluar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas en el estado estable de degludec, usando un clamp euglicémico de 26 horas en pacientes con diabetes mellitus 1 de edad avanzada, Korsatko y colaboradores demostraron que fue bien tolerada y se alcanzó el estado estable a los dos a tres días.¹⁹

Si bien las insulinas son efectivas para todos los pacientes con diabetes, la hipoglucemia y el miedo a la hipoglucemia (asociadas con la insulina) retrasan el inicio e intensificación, limitando a los pacientes a alcanzar las metas de control glucémico. En otro estudio, la proporción total de pacientes con hipoglucemia nocturna confirmada fue de 70% con degludec vs 82% con glargina y de hipoglucemia severa de 9% con degludec vs 12% con glargina en pacientes con diabetes mellitus 1.

Kalra y su grupo mostraron que en los pacientes tratados con degludec fue menor la hipoglucemia nocturna confirmada (35%) vs insulina glargina. Con base en estos resultados degludec es de particular beneficio en los pacientes mayores que tienen mayor riesgo de hipoglucemia debido a una mayor comorbilidad y complicaciones de la enfermedad.¹⁷

Insulina degludec en pacientes con diabetes mellitus 2

En los pacientes con diabetes mellitus 2 el tratamiento farmacológico inicial generalmente se efectúa con antidiabéticos orales, conjuntamente con un plan de alimentación y ejercicio. Sin embargo, dadas las características de la diabetes mellitus 2 de ser una enfermedad crónica con disfunción progresiva de las células beta del páncreas, el tratamiento con insulina será necesario en caso de no alcanzar los objetivos de control metabólico. Varios estudios indican que el tratamiento con insulina en estos pacientes

habitualmente suele ser necesario nueve años después del diagnóstico.²

En un ensayo de fase II, realizado por Kupčová, la adición de insulina degludec administrada una vez al día junto a un tratamiento oral con metformina demostró buen control glucémico en pacientes con diabetes mellitus 2, además de mostrar menor incidencia de hipoglucemia en comparación con el tratamiento con glargina (aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa).²⁰

En el estudio ONCE LONG, con distribución al azar, controlado, abierto y multicéntrico de 52 semanas de seguimiento en el que se eligieron pacientes con diabetes mellitus 2 que no habían recibido insulina previamente, pero tratados con antidiabéticos orales (metformina con o sin inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 [DPP-4]),²¹ los resultados mostraron no inferioridad en la eficacia de degludec con respecto a glargina, con diferencia estimada en la disminución de la HbA1c entre ambos grupos de 0.09% (IC 95%: -0.04 a 0.22) y diferencia estimada entre ambos grupos estadísticamente significativa de -7.74 mg/dL ($p=0.005$) para la glucosa en ayuno favorable a degludec. La tasa de hipoglucemias globales confirmadas fue similar entre ambos grupos. Sin embargo, el riesgo de hipoglucemias nocturnas y graves fue significativamente inferior con degludec (tasa de episodios nocturnos por paciente-año de exposición: 0.25 vs 0.39; IC 95%: 0.42 a 0.98; $p=0.038$, y tasa de episodios graves: 0.003 vs 0.023; IC 95%: 0.03 a 0.70; $p=0.017$). No se encontraron diferencias significativas en la tasa de acontecimientos adversos ni en la ganancia de peso entre los dos tratamientos.

En el estudio ONCE ASIA se eligieron pacientes con diabetes mellitus 2 sin tratamiento previo con insulina que eran tratados con antidiabéticos orales (metformina, IDPP4 o acarbosa).²² Los pacientes de ambos grupos registraron disminu-

ciones similares de la HbA1c (degludec: 1.2%; glargina: 1.3%) y la GA (99.9 y 101.8 mg/dL, respectivamente). La tasa global de hipoglucemia confirmada fue 18% menor en el grupo tratado con insulina degludec a las 26 semanas de seguimiento, mientras que fue 37% menor en la fase de mantenimiento (tras la semana 16 de estudio), aunque sin significación estadística. Con degludec también se redujo la tasa de hipoglucemia confirmada nocturna en 38%. Esta reducción se incrementó a 48% en la fase de mantenimiento (a partir de la semana 16), pero este aumento no tuvo significación estadística. El perfil de seguridad de ambos regímenes insulínicos fue similar, incluido el incremento de peso.

La intensificación del tratamiento mediante la administración de una pauta basal/bolo se evaluó en el estudio BEGIN Basal-Bolus Type 2 en una población de 1,006 pacientes adultos con diabetes mellitus 2; se estudió la eficacia y la seguridad de una administración diaria de degludec o glargina durante 52 semanas, manteniendo un régimen oral con metformina, pioglitazona o ambas.²³ En este estudio se confirmó la no inferioridad de degludec con respecto a la reducción de las concentraciones de HbA1c a las 52 semanas, la diferencia media desde el inicio fue de -1.1% con degludec y de -1.18% con glargina (0.08%; IC 95%: -0.05 a 0.21; $p=NS$). No hubo diferencias significativas en la tasa de pacientes que alcanzaron una HbA1c < 7% (degludec 49% vs glargina 50%). En cambio, la tasa de hipoglucemias globales confirmadas fue significativamente inferior en el grupo con degludec en comparación con glargina (11.1 vs 13.6, respectivamente; IC 95%: 0.69 a 0.99; $p=0.0359$; 18% de reducción de riesgo). Además, se registró menor incidencia de hipoglucemias confirmadas nocturnas (1.4 vs 1.8, respectivamente; IC 95%: 0.58 a 0.99; $p=0.0399$; 25% de reducción de riesgo). Estos datos se confirmaron en el análisis del periodo de mantenimiento (semanas 16 a 52). La incidencia

de episodios graves de hipoglucemia fue baja en ambos grupos, sin que se detectaran diferencias significativas. Asimismo, el perfil de seguridad de degludec fue similar al de glargina, con tasa de acontecimientos adversos graves y no graves similar entre ambos grupos.

Los sistemas de administración de insulina actuales permiten la administración de dosis máximas de 80 UI de insulina, pero se observa que incluso 20 a 30% de los pacientes requieren dosis superiores. Por ello, y a fin de administrar dosis más altas de insulina en una única inyección (hasta 160 unidades), se estudió una formulación de degludec de 200 UI/mL en un ensayo clínico abierto, controlado, de 26 semanas de duración.²⁴ El tratamiento combinado de degludec y antidiabéticos orales resultó ser no inferior en cuanto a eficacia con respecto a la misma combinación con glargina, con disminución similar en la HbA1c de 1.3% puntos. La reducción de las concentraciones de GA, en cambio, sí fue significativamente mayor en el grupo de degludec (-7.59 mg/dL; $p=0.02$). Las tasas de hipoglucemia confirmada global y nocturna por paciente y año de exposición fueron igualmente menores con degludec, aunque no se alcanzó significación estadística. La formulación de 200 UI/mL de degludec registró una incidencia de acontecimientos adversos similar a la de glargina.

También en pacientes con diabetes mellitus 2 se evaluó la posibilidad de implementar una pauta flexible de administración de degludec, con intervalo de 8-40 h entre inyecciones. En un estudio en fase II se concluyó que la pauta flexible de degludec aseguraba un control glucémico óptimo (no inferioridad en el estudio de reducción de la HbA1c a las 16 semanas de tratamiento) y una tasa similar de hipoglucemias comparada con su administración una vez al día o la de glargina.²⁰ El ensayo en fase III fue controlado, con distribución al azar, paralelo, abierto

y multicéntrico, de 26 semanas de seguimiento, en el que se seleccionaron 459 pacientes adultos con diabetes mellitus 2 a los que se les administró en una relación 1:1:1 insulina degludec de forma fija o flexible o glargina.⁶ Además, estaba permitido a criterio médico el tratamiento con antidiabéticos orales (metformina, pioglitazona o sulfonilureas). El grupo experimental con pauta flexible de degludec demostró no inferioridad con respecto a la pauta fija a las 26 semanas de tratamiento. La diferencia estimada entre los tratamientos de glucosa en ayuno al final del estudio fue significativamente menor para la pauta flexible de degludec con respecto a glargina (-7.56 mg/dL; $p<0.05$); en cambio, no hubo diferencias significativas entre el tipo de administración flexible o fija. La tasa de hipoglucemias confirmadas globales fue similar entre los tres grupos, sólo se apreció disminución de 23% en la incidencia de hipoglucemias nocturnas en el grupo de pauta flexible de degludec en comparación con glargina (tasa de episodios por paciente año: 0.6 vs 0.8 ; RET: 0.77 ; IC 95%: 0.44 a 1.35 ; $p=NS$), aunque esta tasa fue 18% superior a la obtenida en el grupo de pauta fija de degludec ($p=NS$). Los datos de seguridad mostraron una tasa de acontecimientos adversos similar entre los tres grupos, con ganancia de peso igualmente comparable.

Con base en los estudios previos, el tratamiento con degludec, nuevo análogo de insulina basal de acción ultralenta, tiene beneficios de seguridad adicionales sobre los agentes terapéuticos disponibles. Fundamentalmente se observa menor tasa de hipoglucemias nocturnas en los pacientes con diabetes mellitus 2, con evidencia de disminución de hipoglucemias globales confirmadas en estos pacientes.

Degludec tiene un perfil farmacocinético plano y vida media larga, lo que implica menor variabilidad, reducción significativa del riesgo de hipoglucemias, así como flexibilidad en la forma de administración. Estas características pueden

favorecer el cumplimiento terapéutico y mejorar la eficacia de las pautas de insulina en pacientes con diabetes mellitus 2.

Insulina degludec en poblaciones especiales

En la práctica clínica nos encontramos frecuentemente con pacientes que no se asemejan a los incluidos en los ensayos clínicos controlados habituales. El desarrollo clínico de insulina degludec consideró algunos de estos pacientes, haciendo estudios y análisis específicos para tres grupos de pacientes a que nos enfrentamos frecuentemente; éstos son: pacientes con insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática y adultos mayores. A continuación se resume la información específica acerca de la administración de insulina degludec en estos grupos.

Insuficiencia renal

Alrededor de 30% de las personas con diabetes padece algún grado de insuficiencia renal. Además, la diabetes es la primera causa de insuficiencia renal terminal. Los ensayos clínicos controlados en el desarrollo de insulina degludec incluyeron exclusivamente sujetos con fases leves de insuficiencia renal (creatinina sérica menor a 1.4 mg/dL). Para evaluar pacientes con fases más graves de insuficiencia renal crónica, Kiss y colaboradores¹⁸ hicieron un estudio de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal crónica estratificando según la depuración de creatinina en leve (50 - 80 mL/min), moderada (30 - 49 mL/min), severa (<30 mL/min) y en hemodiálisis. A estos sujetos se les aplicó una dosis de 0.4 U/kg de insulina degludec y se tomaron muestras periódicas de sangre para evaluar las concentraciones. Los resultados mostraron que las curvas se mantuvieron estables a pesar del grado de la insuficiencia renal crónica; demostraron con esto que las propiedades farmacocinéticas de la molécula se mantienen en esta población y recomiendan que no se haga ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica.²⁵

Insuficiencia hepática

Otra situación clínica frecuente es la coexistencia de cirrosis hepática y diabetes. Para evaluar este grupo de pacientes Kupčová y colaboradores²⁰ hicieron un estudio de farmacocinética de insulina degludec incluyendo sujetos con diferentes grados de insuficiencia hepática clasificándolos por su estadio en la escala de Child-Pugh (A, B y C). No encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros farmacocinéticos comparando los grupos con hepatopatía con los controles con función hepática normal. Con base en esto no recomiendan ajustes de dosis en sujetos con insuficiencia hepática.

Adultos mayores

Cada día la cantidad de personas mayores de 65 años que padecen diabetes mellitus se incrementa.²⁶ Estos pacientes son particularmente susceptibles de padecer episodios de hipoglucemia asociados con el tratamiento de la diabetes. Los episodios de hipoglucemia severa en este tipo de pacientes se asocian con incremento en el riesgo de disfunción autonómica cardíaca, caídas y demencia. Además, los pacientes tienden a vivir o estar solos, por lo que las consecuencias de hipoglucemia inadvertida son más frecuentes y severas. Por ello, una insulina con un perfil farmacocinético plano, como degludec, es la insulina ideal para esta población en la que evitar la hipoglucemia es de gran importancia clínica. La estabilidad de las propiedades farmacocinéticas de este medicamento en adultos mayores se corroboró mediante el estudio realizado por Korsatko y colaboradores¹⁹ en el que se comparó a sujetos jóvenes contra mayores de 65 años con diabetes mellitus tipo 1. Después, un meta-análisis¹⁷ de los datos de sujetos mayores de 65 años incluidos en todos los estudios fase III del desarrollo de la molécula (917 pacientes en total) demostró que la tasa de hipoglucemias confirmadas e hipoglucemias nocturnas confirmadas

fue significativamente menor en los tratados con insulina degludec (comparado contra glargina). Con esto se confirma que esta insulina es eficaz y se asocia con menos hipoglucemias que glargina en el grupo específico de adultos mayores; además, debido a su perfil farmacocinético y la vida media ultraprolongada, puede tener un beneficio adicional en cuanto a la flexibilidad de horario de aplicación, con lo que el paciente puede administrar su tratamiento con insulina.

Insulina degludec: flexibilidad

Los dos análogos de insulina basal actualmente disponibles representan una mejora con respecto a la generación anterior de insulina humana de acción intermedia. Sin embargo, ninguno de estos tratamientos basales cumple plenamente con los criterios de una insulina basal ideal. Las mejoras deseables incluyen: perfil de acción plano, duración de acción más prolongada, disminución de la variabilidad en la absorción y disminución adecuada de las cifras de glucosa; sin que incrementen la actividad mitogénica.²⁷

El objetivo de la terapia de reemplazo con insulina basal es la simulación endógena de insulina durante el ayuno. Las formulaciones de insulina basal de acción prolongada pretenden simular la respuesta fisiológica de la insulina endógena a través de la liberación continua de bajas concentraciones de insulina desde el sitio de inyección durante un periodo prolongado.

Además de un mal apego al tratamiento,²⁸ las personas tienen horarios de trabajo irregulares que les impiden apegarse a un esquema rígido de administración de insulina; algunos otros requieren viajar con frecuencia y podrían beneficiarse al aplicar su insulina en un horario adecuado para ellos sin afectar el control glucémico o incrementar el riesgo de hipoglucemia. Sin embargo, la mayor flexibilidad en la dosificación

depende fundamentalmente de que la insulina tenga una duración de acción lo suficientemente prolongada para que logre un estado de equilibrio estable y permita la aplicación de insulina en diferentes horarios, evitando picos y valles, lográndose así los objetivos de control de la glucosa.²⁹

La duración de la acción de detemir y glargina es casi de 24 horas en los pacientes con diabetes tipo 1 y puede superar las 24 horas en sujetos con diabetes mellitus 2. Está demostrado que ninguna de estas insulinas tiene evidencia alguna de acumulación no deseada; de hecho, ambas mostraron disminución en el riesgo de padecer hipoglucemia en comparación con insulina NPH en diversos estudios clínicos. A pesar de ello, ninguna de estas insulinas logra el perfil ideal de una insulina de acción ultralarga en todos los pacientes y a cualquier dosis.²⁷

Una de las ventajas de degludec es el incremento en la flexibilidad de la dosificación, asociado con su duración de acción ultralarga. La flexibilidad en la dosificación de degludec se investigó en dos ensayos clínicos en fase 3 en los que se compararon dos regímenes de dosificación de degludec. En el primero, tras la administración de degludec en horario flexible comparando un régimen de aplicación de una vez al día en horario fijo de degludec o de glargina para pacientes con diabetes mellitus 1 y 2. En estos estudios se demostró que insulina degludec podía administrarse con un horario flexible sin que perdiera su estado de equilibrio.³⁰

En los sujetos con diabetes tipo 1 tratados con degludec se redujeron los episodios de hipoglucemia nocturna a favor de aquéllos en el esquema de dosificación flexible frente a degludec o glargina a dosis fijas. Con respecto a la disminución de A1c, degludec a dosis fija o flexible no fue inferior a glargina.

Ambos estudios mostraron que el cambio en el horario de aplicación de degludec no afectó adversamente el control glucémico ni incrementó el riesgo de hipoglucemia. Por tanto, los pacientes que les resulta difícil cumplir con un horario estricto en la aplicación de insulina con otros regímenes pueden encontrar una opción más atractiva en el tratamiento con degludec, porque ésta puede proporcionarles mayor autonomía con respecto al tiempo de aplicación de la dosis de insulina. A su vez, esto podría favorecer mayor apego y por tanto, mejor control glucémico.

La flexibilidad en la administración de la dosificación a menudo está limitada por un tiempo de acción de la insulina insuficiente, lo que puede producir alteraciones de variabilidad de manera constante. Degludec supera estas limitaciones una vez logrado el estado de equilibrio, porque su farmacocinética y farmacodinamia de perfil plano le otorgan una vida media de más de 25 horas con duración de acción ultralarga de más de 42 horas.^{6,30} Este perfil farmacodinámico confiere a degludec la administración de manera segura en pacientes con insuficiencia hepática crónica²⁶ o insuficiencia renal, incluso durante diálisis.²⁵ Estas características garantizan una constancia del efecto que resulta en menor riesgo de hipoglucemia con respecto a los análogos de insulina basal actuales.³¹

Los diabéticos propensos a hipoglucemia, así como las personas que actualmente se aplican insulina basal dos veces al día, también pueden encontrar en degludec una opción más adecuada a sus regímenes de tratamiento actuales. Degludec podría mejorar el control de la glucemia y disminuir el riesgo de hipoglucemia, así como ofrecer mayor flexibilidad en la dosificación en pacientes que consideran demasiado difícil su tratamiento actual con insulina.

La mayor flexibilidad en la dosificación en la administración de insulina repercutirá de manera

positiva en un mejor estilo de vida, así como en las actividades diarias de los individuos diabéticos que requieren insulina para su tratamiento.

CONCLUSIONES

Degludec es una insulina basal análoga de nueva generación con duración de acción ultraprolongada que tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico único que la hace superior a otras insulinas basales administradas durante mucho tiempo, como las primeras insulinas humanas, entre las que destacan la insulina NPH, que comúnmente causaba hipoglucemia e incremento de peso corporal.

Algunas de las ventajas observadas con la insulina degludec en los estudios realizados son: reducción importante de hipoglucemia confirmada y particularmente de la hipoglucemia nocturna, hecho favorecido por la poca variabilidad de la insulina durante su periodo de acción, porque éste permanece plano y constante. Este efecto prolongado con una sola aplicación y la flexibilidad en su administración también son destacables.

Insulina degludec en pacientes con diabetes tipo 1 fue eficaz en la reducción de hemoglobina A1c glucosilada con menor tasa de hipoglucemia al compararse con los análogos insulina detemir e insulina glargina.

En poblaciones especiales, como pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática o adultos mayores, también resulta más segura y eficaz que otras insulinas análogas.

En los estudios realizados en pacientes con diabetes tipo 2 que incluían pacientes con regímenes con antidiabéticos orales que incluyeron según su esquema diferentes fármacos (inhibidores de DPP4, metformina, sulfonilureas, acarbosa y tiazolidinedionas), así como pacientes que no habían recibido insulina, se demostró que al

añadir insulina degludec existe eficacia en su control metabólico reflejado en la disminución de la hemoglobina A1c glucosilada con menores eventos de hipoglucemia confirmada e hipoglucemia nocturna, lo que la hace mucho más segura comparada con otras insulinas análogas como detemir y glargina.

REFERENCIAS

1. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, et al. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care* 2010;33:240-245.
2. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, et al. *Diabet Med* 2012;29:682-689.
3. Biester T, Blaessig S, Remus K, et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15:27-33.
4. Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN[®] Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013;30:1293-1297.
5. Donnelly LA, Morris AD, Evans JM, DARTS/MEMO collaboration. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM* 2007;100:345-350.
6. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec, an ultra-long acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN basal-bolus type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1498-1507.
7. Goldman-Levine JD, Patel DK, Schnee DM. Insulin degludec: a novel basal insulin analogue. *Ann Pharmacother* 2013;47:269-277.
8. Gough SC, Bhargava A, Jain R, et al. Low-volume insulin degludec 200 units/mL once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care* 2013;36:2536-2542.
9. Gough SC, Harris S, Woo V, et al. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:301-309.
10. Havelund S, Plum A, Ribel U, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res* 2004;21:1498-1504.
11. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin

- glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:859-864.
12. Heise T, Nosek L, Böttcher SG, et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:944-950.
13. Heise T, Nosek L, Rønn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614-1620.
14. Philips JC, Scheen A. Insulin detemir in the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:277-283.
15. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012;29:2104-2114.
16. Kalra S, Baruah MP, Niazi AK. Degludec: a novel basal insulin. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2012;6:18-23.
17. Kalra S. Insulin degludec: a significant advancement in ultralong-acting basal insulin. *Diabetes Ther* 2013;4:167-173.
18. Kiss I, Arold G, Roepstorff C, et al. Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:175-183.
19. Korsatko S, Deller S, Mader JK, et al. Ultra-long pharmacokinetic properties of insulin degludec are comparable in elderly subjects and younger adults with type 1 diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2014;31:47-53.
20. Kupčová V, Arold G, Roepstorff C, et al. Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. *Clin Drug Investig* 2014;34:127-133.
21. Maiorino MI, Petrizzo M, Capuano A, et al. The development of new basal insulins: is there any clinical advantage with their use in type 2 diabetes? *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:799-808.
22. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1154-1162.
23. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:858-864.
24. Nasrallah SN, Reynolds LR. Insulin degludec, the new generation basal insulin or just another basal insulin? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2012;5:31-37.
25. Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ, et al. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial. *J Diabetes Investig* 2013;4:605-612.
26. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
27. Simon AC, DeVries JH. The future of basal insulin supplementation. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:S103-S108.
28. Sorli C, Warren M, Oyer D, et al. Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase IIIa trials. *Drugs Aging* 2013;30:1009-1018.
29. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-2012.
30. Zinman B, Fulcher G, Rao PV, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2011;377:924-931.
31. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012;35:2464-2471.