

## ADHERENCIA TERAPÉUTICA Y FLEXIBILIDAD EN EL USO DE LAS INSULINAS BASALES

JOSÉ E. COSTA GIL<sup>1</sup>, LEÓN E. LITWAK<sup>2</sup>, GRACIELA V. FUENTE<sup>3</sup>, MARÍA C. FAINGOLD<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Posgrado Universidad Favaloro, Buenos Aires, <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear del Hospital Italiano de Buenos Aires (Sección Diabetes y Metabolismo), <sup>3</sup>Unidad de Nutrición del Hospital Carlos Durand de Buenos Aires, <sup>4</sup>Servicio de Endocrinología y Metabolismo de la Unidad Asistencial Dr. César Milstein de Buenos Aires, Argentina

**Resumen** Desde 1921, los beneficios alcanzados por las investigaciones sobre insulino terapia han sido constantes. Sin embargo, el temor a las hipoglucemias y la rigidez horaria para administrar la insulina aún interfieren sobre la adherencia al tratamiento, que es esencial para lograr un buen control de la glucemia y minimizar las complicaciones en los pacientes con diabetes. En este contexto, se analiza la posibilidad de utilizar un análogo de insulina ultra-lento (degludec) que posee un perfil farmacocinético prolongado y predecible por más de 24 horas. En ensayos clínicos demostró que, al administrarlo en un esquema de dosis flexible mantiene un buen control de la glucemia, sin que aumente el riesgo de hipoglucemias. Si bien en la práctica clínica es aconsejable seguir un plan establecido, la posibilidad de flexibilizar el horario en la aplicación diaria del análogo ultra-lento en caso de ser necesario, podría mejorar la adherencia en pacientes con una vida social y laboral activa y poco previsible.

**Palabras clave:** diabetes, adherencia del paciente, insulina basal, análogo de insulina ultra-lento

**Abstract** *Therapeutic compliance and flexibility in the use of basal insulins.* Since 1921, the benefits achieved by insulin therapy research have been constant. However, the fear of a hypoglycemia incidence and rigid time schedules of insulin therapy still interfere with treatment adherence, which is essential to achieve optimal glycemic control and minimize complications in diabetic patients. The possibility of using an ultra long-acting insulin analogue (degludec), which has an extensive and predictable pharmacokinetic profile over 24 hours, is analyzed in this context. Clinical trials have shown that this ultra long-acting insulin analogue administered in a flexible dosage treatment, reached a good glycaemic control with no increase on hypoglycemia risk. Although to follow a predefined plan in clinical practice is recommended, the possibility of flexibility in day to day dosage timing of this specific insulin analogue on requirement, could improve adherence in patients with a non-predictable and active social life and workday.

**Key words:** diabetes, patients compliance, basal insulin, ultra-long-acting insulin analogue

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad compleja que se asocia a comorbilidades y potenciales complicaciones. En la actualidad, uno de los propósitos del tratamiento es lograr la participación activa del paciente en la terapéutica de la enfermedad.

El intercambio de opiniones y la interacción entre el equipo de salud y el paciente acerca de las opciones y la sencillez en los planes terapéuticos, la importancia del control de la enfermedad y la consideración de las necesidades de cada persona con DM constituyen pilares de la motivación para la adherencia y como consecuencia, del éxito del tratamiento. Dentro de este contexto, uno de los desafíos más relevantes que enfrentan tanto el

paciente como el equipo de salud es la insulino terapia y su integración al estilo de vida del paciente.

En esta revisión se propone analizar la influencia de la adherencia del paciente al tratamiento con insulina, los motivos que la perturban e interfieren y las alternativas terapéuticas con nuevas insulinas que permiten esquemas de aplicación con potenciales ventajas para resolver esta preocupante situación.

### Avances de la insulino terapia

Al descubrir la insulina en 1921, Banting y Best cambiaron decisivamente la vida de las personas con diabetes<sup>1</sup>. Desde entonces se han sucedido investigaciones tendientes a obtener insulinas más puras, modificar los perfiles de acción y duración del efecto y a minimizar los episodios de hipoglucemia, hasta la actualidad, en la que se disponen de análogos de la insulina humana de acción corta, lenta

Recibido: 20-V-2014

Aceptado: 18-V-2014

**Dirección postal:** Dr. José Esteban Costa Gil, Instituto de Cardiología La Plata, Calle 6 N° 212, 1900 La Plata, Argentina

e-mail: jecostagil@hotmail.com

y ultra-prolongada, algunos de ellos con perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos que intentan semejar el patrón fisiológico de secreción de la insulina humana<sup>2, 3</sup>.

Los análogos de insulina basal de primera generación (detemir y glargina) mejoraron significativamente la insulino-terapia, aunque ha persistido cierta variabilidad en su acción y su efecto que no siempre alcanza las 24 horas.

Se reconoce que los obstáculos que entorpecen la adherencia al tratamiento son principalmente la rigidez horaria para su aplicación, —en particular en los pacientes con ritmo intenso y/o cambiante de vida— y el temor a los episodios de hipoglucemia.

En insulinas basales con acción prolongada, es esencial que su actividad sea predecible. De esta manera, simplifica la titulación de dosis y minimiza el riesgo de hipoglucemia (Tabla 1)<sup>4-6</sup>.

### Calidad de vida

Si bien el principal argumento para estimular la adherencia es que “*la insulina representa el mejor tratamiento para lograr un buen control de la glucemia*”, la mayoría de los pacientes y algunos médicos (en lo que se conoce como “inercia prescriptiva”) consideran que la insulino-terapia es compleja e interfiere con la calidad de vida<sup>7</sup>.

La insulina es un medicamento inyectable rodeado de mitos. Además conlleva una fuerte preocupación relacionada con los planes rígidos y estrictos de aplicación. Los pacientes con actividades diversas y cambiantes durante el día encuentran difícil cumplir con los esquemas de horarios fijos por el uso convencional de las insulinas basales. Es frecuente que olviden o en alguna ocasión o situación no puedan inyectar su insulina e incluso decidan no cumplir con el esquema que se ha indicado<sup>4, 6</sup>. El paciente siente que la insulino-terapia lo “esclaviza” y ello impacta negativamente sobre la adherencia al tratamiento. Algunos datos indican que en el segundo año solo entre el 54% y el 81% de los pacientes continúa respetando el esquema de dosis prescrito<sup>2</sup>.

Una encuesta que se realizó por Internet a 500 pacientes con diabetes tipo 1 y 2 reveló que el 22% de los

encuestados reconoció que planificaba sus actividades en función de su esquema de insulino-terapia. En tanto, el 57% intencionalmente salteaba dosis y el 20% omitía alguna de las inyecciones en forma regular. Los principales motivos que se vincularon con la omisión de la insulina fueron: la planificación de las actividades en función del tratamiento, la interferencia de las inyecciones en la vida cotidiana, el dolor y la vergüenza asociados directamente a la inyección<sup>8</sup>.

Posteriormente, Peyrot presentó los resultados de la encuesta GAPP (*Global Attitudes of Patients and Physicians*) en pacientes con diabetes tipo 1 (n = 180) y 2 (n = 1350) y 1250 médicos especialistas o de atención primaria. Con participantes de China, Francia, Japón, Alemania, España, Turquía, Reino Unido y EE.UU. El criterio primario de valoración fue la omisión/no adherencia, que se definió como “no aplicar la dosis de insulina o no cumplir con la prescripción”. Aproximadamente el 30% de los pacientes reconoció omisión/no adherencia al menos un día en el mes previo. Esta circunstancia se presentó cada 3.3 días en promedio. La razón más frecuente fue la interferencia con su ritmo de vida (ocupaciones, estrés, viajes, modificaciones en el horario de las comidas, carencia de un ámbito de privacidad). El 72.5% de los médicos indicó que “el paciente tipo no respeta la prescripción”. Para los profesionales, las omisiones u olvidos alcanzaban un promedio de 4.3 días/mes para la insulina basal y 5.7 días/mes para la dosis prandial. Tanto médicos como pacientes señalaron al número de inyecciones y a la rigidez horaria como algunos de los mayores inconvenientes para adherir a la insulino-terapia y coincidieron en que un régimen de dosis flexible permitiría “llevar una vida normal”<sup>9</sup>.

El estudio GAPP 2 (*Global Attitudes of Patients and Physicians 2*), en el que participó la Argentina, encuestó a más de 3000 pacientes con DM2 tratados con análogos de insulina basal. El 38% admitió alguna irregularidad en el cumplimiento de su régimen de dosis en el mes previo, en general, olvidos (22%) y errores en el horario (24%), en la mayoría de los casos accidentales. Entre ellos, el 53% informó que ante un olvido de dosis había aumentado la frecuencia del automonitoreo glucémico. El 14% disminuyó la dosis, generalmente en forma intencional y, particularmente en aquellos pacientes que manejaban por sí mismos los episodios de hipoglucemia. Estas situaciones generaron angustia o culpa, lo que sugirió que además de perjudicar el control de la glucemia, la mala adherencia también compromete el bienestar psicológico.

El 47% de los encuestados señaló que la rigidez horaria de su tratamiento interfirió con sus actividades, particularmente, con aquellas no planeadas, como pasar la noche fuera del domicilio, vacacionar o viajar, cenar fuera de casa y socializar libremente.

La encuesta incluyó también a 1200 médicos, de los cuales alrededor del 30% reconoció que, en general, no

TABLA 1.— *Características ideales de una insulina basal*

Liberación continua a velocidad constante
Duración de acción que asegure 24 horas de actividad
Descenso de la glucosa uniforme y predecible
Variabilidad intraindividual mínima
Riesgo de hipoglucemia bajo
Escaso impacto en el peso corporal
Ausencia de reacciones alérgicas
Eficacia, seguridad y buena tolerabilidad en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2

dialoga acerca de la adherencia al tratamiento con sus pacientes. Se concluyó que la consulta clínica es una oportunidad valiosa para identificar a pacientes con dificultades en la adherencia, informarse acerca de cuáles son sus motivos y recomendar los cambios que sean necesarios para mejorarla<sup>10</sup>.

En este contexto, una insulina basal con un perfil estable, predecible y con una duración de acción superior a las 24 horas permitiría flexibilizar el tratamiento cuando fuera necesario, algo particularmente beneficioso entre las personas con turnos de trabajo alternantes, viajeros con desfase horario, para quienes dependen de terceros para la aplicación de su inyección y en la población pediátrica, además facilitaría la participación en eventos deportivos, campamentos y fiestas, entre otras situaciones<sup>11</sup>.

### Control metabólico y desarrollo de complicaciones en el largo plazo

La DM es la principal causa de ceguera de adultos en edad laboral, insuficiencia renal grave, amputaciones no traumáticas, y aumenta marcadamente el riesgo de enfermedad cardiovascular.

A partir del DCCT para la DM1<sup>12</sup> y del UKPDS para la DM2<sup>13</sup> se fueron consolidando las evidencias sobre la reducción de las complicaciones micro y macrovasculares como resultado del control glucémico intensivo, particularmente, en etapas tempranas de la enfermedad<sup>14, 15</sup>.

Se reconoce que la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es, en la actualidad, el mejor indicador del control glucémico, y según las recomendaciones de la *American Diabetes Association (ADA)*, la meta es mantenerla en valores < 7%, la cual también es aceptada por la *Sociedad Argentina de Diabetes*<sup>16, 17</sup>. Se enfatiza que el objetivo es alcanzar y mantener el control personalizado de la glucemia, con el mejor perfil de seguridad y eficacia a largo plazo, considerando variables tales como duración de la enfermedad, presencia de comorbilidades, edad y antecedentes de hipoglucemia.

### Retos de las terapias con insulina

El desafío de la insulinoterapia es replicar el perfil fisiológico de secreción y concentración periférica de la insulina endógena para lograr un buen control metabólico, con el menor riesgo posible de hipoglucemias. Si se considera que la baja adherencia terapéutica es uno de los principales obstáculos para alcanzar un adecuado control de la DM, se espera que la posibilidad de flexibilizar los horarios en los planes de insulinización cuando sea necesario, facilite el cumplimiento del tratamiento<sup>14</sup>.

Las investigaciones de los últimos años se han dirigido al desarrollo de un análogo de insulina basal que posea un efecto sostenido durante las 24 horas. La hipótesis ha

sido que luego de dos o tres aplicaciones se logre una concentración estable de insulina en sangre y que eventuales cambios en el intervalo entre dosis no impacten sobre la actividad de la hormona. Esta mínima variabilidad por efecto de la insulina permitiría al paciente, en caso de ser necesario, introducir cambios en el horario de la dosis –flexibilización– sin que se comprometa la eficacia ni la seguridad (Tabla 2)<sup>11</sup>. Los resultados de los ensayos clínicos demostraron que la flexibilización del horario de administración de las inyecciones del análogo ultra-prolongado degludec no alteró el control glucémico ni aumentó el riesgo de hipoglucemia<sup>18, 19</sup>. La posibilidad de modificar el horario de aplicación haría de este análogo para la insulinización basal, una opción adecuada y novedosa, para pacientes con una vida social y laboral activa y poco previsible.

### Educación del paciente

Es primordial que se simplifique el plan terapéutico para que el paciente maneje con autonomía la DM, mejore así la adherencia y minimice posibles complicaciones. Para ello es esencial brindar conocimientos y destrezas que posibiliten adoptar decisiones articuladas con su tratamiento (educación diabetológica terapéutica).

El concepto de “adherencia” ha superado la “relación terapéutica asimétrica” de indicación-obediencia, que se ha sustituido por un vínculo de colaboración y consenso entre el equipo de salud, el paciente y su familia que individualiza el tratamiento a su condición clínica, estilo de vida, necesidades y deseos con buen grado de independencia<sup>2, 20</sup>. La Declaración de las Américas (*Declaration of the Americas: DOTA*)<sup>21</sup> y el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* del Reino Unido<sup>22</sup> destacan que la educación terapéutica es una actividad indispensable para el empoderamiento de la persona con DM que sustenta el control y tratamiento de la enfermedad y para que, además, se asuma el compromiso, el cual requiere

TABLA 2.– Ventajas potenciales de la flexibilización de la insulinoterapia

---

Adherencia al tratamiento
Adaptación a la vida real (modificaciones en la dieta, omisión de dosis, cambios horarios)
Mejora en la calidad de vida

---

TABLA 3.– Objetivos del programa educativo

---

Optimización de la adherencia
Logro de las metas de control metabólico y nutricional
Control del riesgo vascular (perfil lipídico y presión arterial)
Prevención y manejo de las complicaciones agudas y tardías
Mejoramiento de la calidad de vida

---

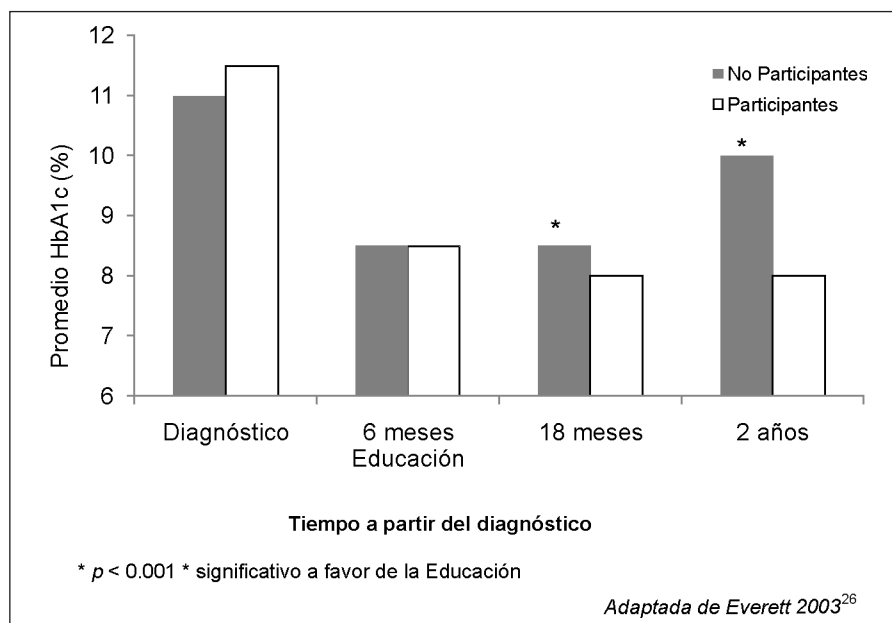


Fig. 1.– Cambios en la HbA1c en pacientes con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico que recibieron educación terapéutica versus un grupo que no participó en el programa educativo.

de motivación, que se basa en una sensible relación terapéutica y se refuerza a través de una educación continua y de alta calidad (Tabla 3).

Existen claras evidencias de la eficacia de la educación para mejorar el control metabólico. En la DM2 se demostró el descenso de un 0.76% en la HbA1c en el primer trimestre en pacientes que recibieron educación *versus* controles que no fueron educados, y un 0.26% mayor en seguimientos de más de 4 meses<sup>23, 24</sup>. En los programas DAFNE, BERTIE y SADIE en personas con DM1, se demostró una disminución de 5.5 mmol/mol (0.5%) respecto del nivel previo al inicio del programa educativo (Fig. 1). Siempre se destaca y enfatiza que se necesita de refuerzos educativos periódicos, pues sus beneficios suelen decaer con el transcurrir del tiempo<sup>7, 25-27</sup>.

### Nueva insulina de acción ultra prolongada: degludec

La insulina degludec tiene características que la distinguen de los otros análogos de insulina basal.

#### Mecanismo de acción

Degludec *in vitro* actúa como agonista con una afinidad comparable entre las isoformas A y B del receptor de insulina humana y logra una respuesta metabólica comparable a la que se obtiene con insulina humana<sup>14</sup>. En cambio, la afinidad por el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) es inferior<sup>28</sup>.

### Propiedades farmacológicas

La presencia de fenol y zinc en la estructura química del análogo ultra-prolongado, con la formación de dihexámeros evita su cristalización y precipitación y mantiene un estado soluble. Al inyectarse, el fenol difunde y se forman multihexámeros estables y solubles que se depositan en el tejido subcutáneo (auto ensamblaje). Luego, a medida que se desprende gradualmente el zinc, los multihexámeros se disocian liberando monómeros que ingresan a la circulación a velocidad lenta y constante. Este paso modera la absorción y genera una actividad ultra prolongada con mínima variabilidad en los niveles sistémicos del fármaco. Degludec se une a la albúmina en forma reversible, lo cual contribuye también a disminuir las potenciales fluctuaciones de la insulina libre<sup>6, 14, 28, 29</sup>.

Su perfil farmacocinético estable produce un efecto hipoglucemiante constante que perdura más de 24 horas (su actividad supera las 42 horas) y después de 2 o 3 dosis alcanza un estado de equilibrio en el que las variaciones entre las inyecciones son mínimas. La concentración máxima aumenta proporcionalmente a la dosis, lo que permite titular hasta alcanzar la glucemia deseada con reducción del riesgo de ingresar en el rango de hipoglucemia. Este efecto se observa en pacientes con DM1 y DM2<sup>3, 5, 10, 13, 27, 28</sup>.

Los estudios comparativos con insulina glargina mostraron las diferencias en la duración de acción, la estabilidad y la variabilidad en el control glucémico, con particular énfasis en la variabilidad día a día, que fue cuatro veces menor con degludec *versus* glargina (20% vs. 82% respectivamente;  $p < 0.0001$ ) (Tabla 4)<sup>6</sup>.

El descenso prolongado, estable y predecible de la glucemia que produjo degludec motivó el diseño de ensayos clínicos, con el propósito de evaluar si es posible lograr un control glucémico efectivo y seguro mediante un esquema flexible de dosis.

### Estudios para evaluar la flexibilidad en el horario de aplicación de la insulina basal en DM1 y DM2

Se diseñaron dos ensayos clínicos, con el objetivo de analizar la eficacia y la seguridad de esquemas de dosificación con variaciones horarias extremas de una dosis diaria del análogo ultra-prolongado. El régimen "flexible forzado" consistió en alternar las inyecciones a la mañana y la tarde para crear intencionalmente intervalos de dosis cortos (8-12 horas) y largos (32-40 horas).

Meneghini y colaboradores, en un estudio de fase III en pacientes con DM2, compararon degludec en un esquema "flexible forzado" contra un régimen convencional de glargina o de degludec en dosis fijas una vez al día. Después de 26 semanas el nivel de HbA1c confirmó la no inferioridad de degludec flexible *versus* glargina (-1.28% vs. -1.26%, respectivamente), pero la glucemia en ayunas resultó significativamente inferior en el grupo degludec flexible (5.8 vs. 6.2 mmol/l;  $p = 0.04$ ) (Fig. 2 A y B). En cambio, no hubo diferencias entre los esquemas flexible y fijo de degludec en ninguno de estos parámetros. Los registros de episodios de hipoglucemia nocturna confirmada mostraron una reducción del riesgo relativo del 23% en el grupo que se trató con degludec en régimen flexible, sin que alcance significación estadística. Las reacciones cutáneas en el sitio de inyección también fueron menos frecuentes en el grupo de degludec flexible (1.3% vs. 3.5% degludec fija vs. 1.7% glargina)<sup>18</sup>.

La factibilidad y seguridad de un esquema de dosis flexible de degludec también fueron evaluadas en pacientes con DM1 en el estudio BEGIN: FLEX T1<sup>19</sup>. Fue un ensayo clínico abierto, del tipo de "tratar hasta al objetivo" ("*treat to target*"), de no inferioridad, con una fase principal de 26 semanas, que comparó degludec en un régimen "flexible forzado", una vez al día (administrado en un esquema determinado con un intervalo mínimo de 8 y máximo de 40 horas entre dosis) con glargina o degludec inyectada una vez al día a la misma hora. En la fase de

extensión, todos los sujetos que recibieron degludec se transfirieron a un régimen "flexible-libre" en el que se permitió la administración de degludec en cualquier momento del día versus el grupo tratado con glargina que continuó con el régimen diario en horario fijo.

Luego de 26 semanas de tratamiento se demostró la no inferioridad de degludec "flexible forzado", con una reducción en la media de HbA1c de -0.40%, 0.41% y 0.58% para degludec "flexible forzado", degludec fijo y glargina, respectivamente. El descenso de la glucemia en ayunas fue similar entre degludec "flexible forzado" y glargina, pero mayor con degludec fija (2.54 mmol/l) que con degludec "flexible forzado" ( $p = 0.021$ ). En la semana 52, los pacientes tratados con degludec "flexible-libre" tuvieron una HbA1c similar al grupo tratado con glargina, pero un mayor descenso de la glucemia en ayunas (-1.07 mmol/l,  $p = 0.005$ ) (Fig. 3).

La frecuencia de hipoglucemias confirmadas fue similar en la semana 26 y en la 52. La hipoglucemia confirmada nocturna fue menor con degludec "flexible forzado" versus degludec fijo (37%,  $p = 0.003$ ) y versus glargina (40%,  $p = 0.001$ ) en la semana 26 y de un 25% menos con degludec "flexible-libre" versus glargina ( $p = 0.026$ ) en la semana 52.

En un estudio que se realizó a través de una encuesta en el Reino Unido, Canadá y Suecia sobre 2465 personas de la población general, 274 con DM1 y 417 con DM2, se compararon la influencia sobre la calidad de vida (entre otros datos) de un esquema flexible de una dosis diaria, uno fijo de una dosis diaria y fijo de basal en dos dosis o de basal-bolo<sup>30</sup>. También se evaluaron el monitoreo de la glucemia capilar y el número de inyecciones. Se concluyó que, si bien existen ciertas debilidades en el estudio, la dosis basal única, flexible en el tiempo de aplicación y una sola inyección diaria influyen positivamente en la calidad de vida, en cambio lo hace negativamente el monitoreo de la glucemia capilar. La flexibilización horaria del tratamiento con insulina basal, adaptando el horario de la inyección a las necesidades del paciente, facilita la integración de la insulino terapia a los hábitos de vida y mejora así la adherencia y optimiza los beneficios terapéuticos a largo plazo.

### Opiniones y recomendaciones

Keating estableció las principales características de degludec (Tabla 5)<sup>28</sup> y el NICE del Reino Unido emitió sus recomendaciones sobre el uso del análogo ultra-prolongado (Tablas 6 y 7)<sup>31, 32</sup>.

En conclusión, las personas con DM pueden tener sentimientos negativos hacia su enfermedad y dificultades para conjugar los planes de tratamiento con su manera de vivir, las que finalmente entorpecen el logro de los objetivos terapéuticos y favorecen las complicaciones de la afección. A estos condicionantes se suman otros

TABLA 4.— *Degludec versus glargina: diferencias en el perfil farmacológico*

	Glargina	Degludec
Vida media (horas)	12.5	25.4
Coefficiente de variación del efecto hipoglucemiante día a día (%)	82	20

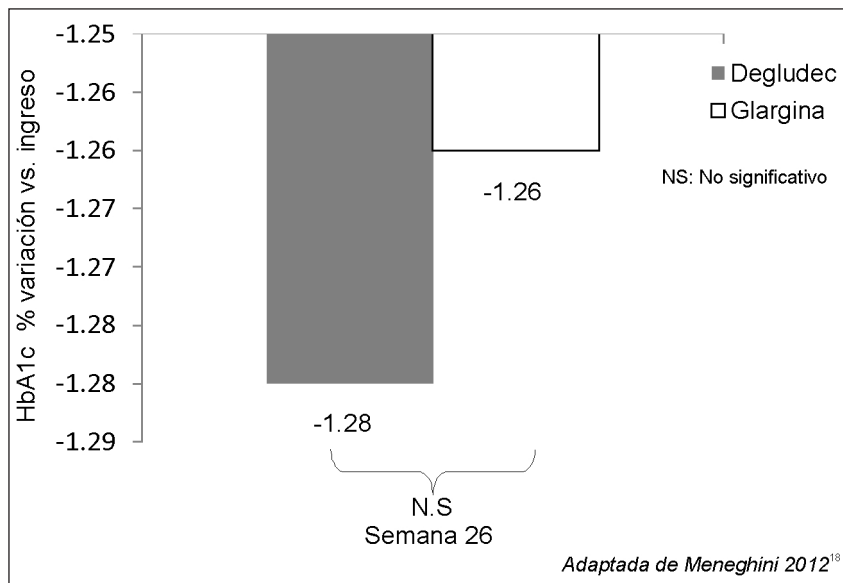


Fig. 2 A.— Cambio de HbA1c desde el inicio hasta la semana 26 de insulina glargina en régimen convencional versus degludec en esquema flexible forzado (no inferioridad).

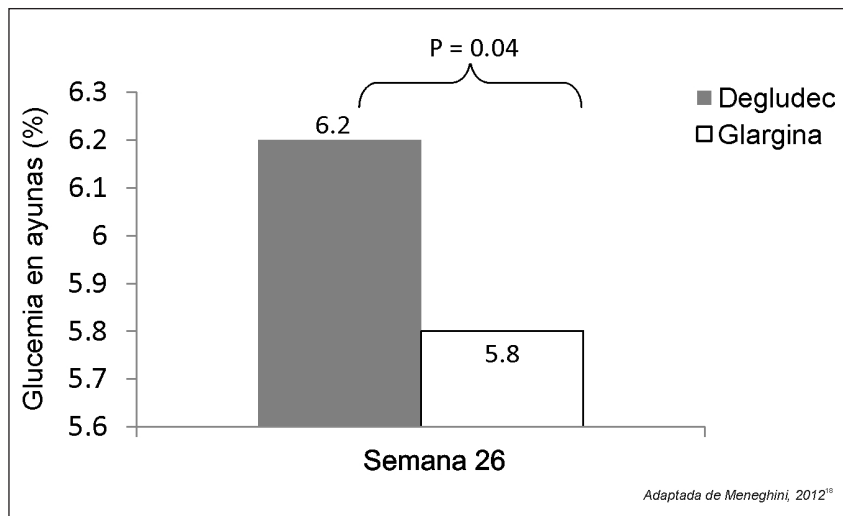


Fig. 2 B.— Diferencia de glucemia en ayunas (mg/dl) de pacientes con diabetes tipo 2 en la semana 26, de insulina glargina en régimen convencional versus degludec en esquema flexible forzado.

factores que interactúan: una enfermedad crónica y una vida real cambiantes, el sistema sanitario que otorga la posibilidad de obtener los medios necesarios y la actitud y solvencia del equipo de salud, la sociedad (cultura, condición educativa y económica) y una mirada de recursos que se deben combinar en complejos esquemas que no son buenos aliados en el aprendizaje de las estrategias eficaces y seguras para un correcto control de la enfermedad. Cuando se utiliza insulina, esta situación llega a su máxima expresión, ya que en las afecciones crónicas

la participación del paciente es esencial para el manejo de la enfermedad.

El impacto de la adherencia terapéutica, es decir, del grado con el que el paciente responde a las indicaciones médicas, constituye una gran preocupación para la Organización Mundial de la Salud y la Federación Internacional de Diabetes<sup>33, 34</sup>. Para la adherencia se requiere la conformidad y la participación del paciente en las decisiones como asociado a las determinaciones, junto al equipo de salud.

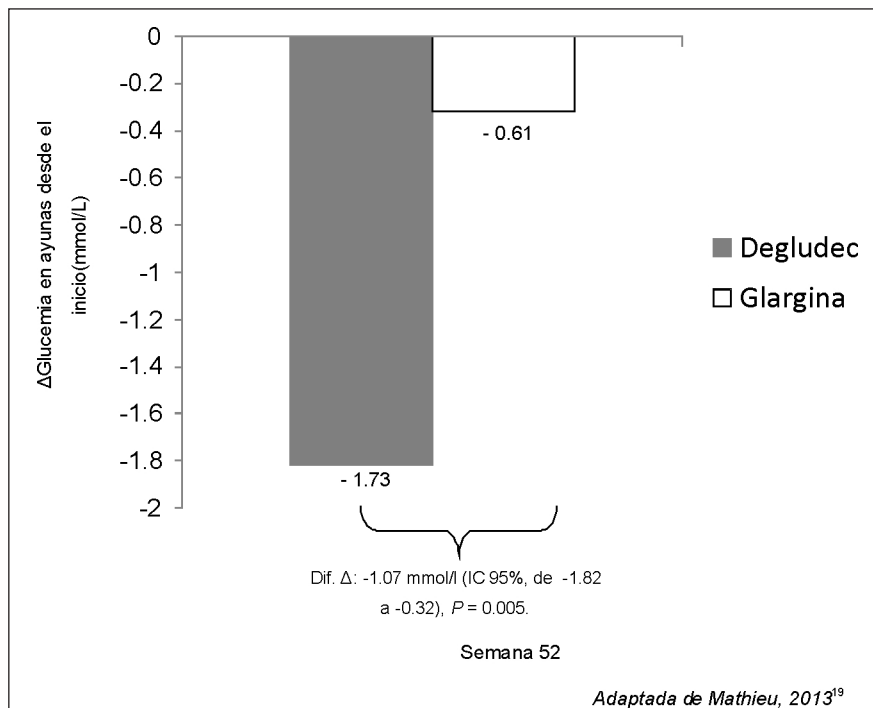


Fig. 3.– Diferencia de glucemia en ayunas (mg/dl) de pacientes con diabetes tipo 1 en la semana 26, de insulina glargina en régimen convencional versus degludec en esquema flexible forzado.

TABLA 5.– *Propiedades de degludec*

Acción ultra prolongada con duración de acción que supera 42 horas
Perfil farmacocinético estable con un bajo cociente pico/valle
Efecto hipoglucemiante plano y a velocidad constante
Control glucémico comparable al de la insulina glargina en DM1 y DM2
Menor variabilidad que glargina
Menor riesgo de hipoglucemia que glargina
Permite flexibilización horaria conservando la eficacia y seguridad

TABLA 7.– *Degludec en pacientes con diabetes tipo 2*

Control de la glucemia	No inferior con referencia a glargina
Hemoglobina glicosilada	Disminuye 1.1% (12 mmol/mol) respecto al inicio
Esquema de aplicación	Única dosis diaria. Flexibilidad horaria, con intervalo mínimo 8 horas interdosis
Tolerabilidad	Comparable a glargina
Hipoglucemia nocturna	Reducción estadísticamente significativa (0.02 y 2.5 episodios/paciente/año) versus glargina

TABLA 6.– *Degludec en pacientes con diabetes tipo 1\**

Control de la glucemia	No inferior con referencia a glargina
Hemoglobina glicosilada	No inferior con referencia a glargina. Disminuye de 0.1% (1 mmol/mol) a 0.4% (4.0 mmol/mol) respecto al inicio
Esquema de aplicación	Única dosis diaria. Flexibilidad horaria con intervalo mínimo de 8 horas interdosis.
Tolerabilidad	Comparable a glargina
Hipoglucemia nocturna	Reducción estadísticamente significativa (1.4 y 4 episodios/paciente/año) versus glargina

Mejorar la adherencia puede tener una repercusión mayor sobre el tratamiento, que los propios medicamentos que se utilicen. La Oficina Panamericana de la Salud agrega: “El acceso a los medicamentos es necesario, pero insuficiente para resolver el problema. Si no se abordan los determinantes de la falta de adherencia, los adelantos de la tecnología biomédica no lograrán plasmar su potencial para reducir la carga de una enfermedad crónica”<sup>35</sup>.

No solo la eficacia del tratamiento está en juego, sino también la seguridad, algo extremadamente sensible cuando se utiliza insulina, con posibilidades de acentuar la variabilidad glucémica y la inestabilidad metabólica y también olvidos, cambios, no aplicación o accidentes en la administración, lo cual realimenta el rechazo o la

\* Modificada a partir del NICE<sup>22, 30, 31</sup>.

resistencia hacia una medicación que es imprescindible y con escasos márgenes para el error.

La insulina regular primero y los análogos rápidos en la actualidad han permitido adaptar con mayor precisión la dosis de insulina en cada comida (conteo de carbohidratos y "bolo") e incluso ajustar la cantidad de insulina a administrar, si la glucemia en ese momento se encuentra por encima o por debajo de los valores objetivos ("corrección"). En cambio, la insulino terapia basal representa una dificultad mayor para el paciente, ya que la insulina se aplica en una dosis antes de realizar las actividades cotidianas, que pueden modificarse por diferentes circunstancias, muchas imprevistas. Estas situaciones elevan o bajan la glucemia y favorecen la inestabilidad metabólica e impactan de múltiples maneras sobre el paciente, que percibe lo difícil que es prever cada día. Si a los cambios motivados por la actividad diaria se agregan insulinas basales de efectos variables, poco predecibles, que deben aplicarse indefectiblemente a horarios establecidos para evitar cambios en sus efectos, se suman factores que influyen negativamente sobre el cumplimiento del plan de tratamiento.

El logro de las metas de tratamiento mejorará con cada recurso que despeje las limitaciones que interfieren y colabore a promover comportamientos apropiados ante factores como la complejidad de planes terapéuticos y sus efectos colaterales, a través de propuestas de simplificación, flexibilización y seguridad en los programas de insulino terapia.

A la fecha, degludec está aprobada en México, Suecia, Suiza, Noruega e Islandia, Japón, Argentina y la Unión Europea. Los estudios evidencian que el análogo ultralento se puede administrar una vez al día, en cualquier momento del día, e incluso con intervalos variables de aplicación en caso de ser necesario, sin que se comprometa su eficacia, ya que puede lograr un control de la glucemia similar (no inferioridad) que con una inyección diaria en horarios fijos de degludec o de glargina, y en este caso, con menor riesgo de hipoglucemia nocturna. Esta posibilidad de ajustar el horario de la dosis basal a las necesidades de cada persona con la misma eficacia y seguridad responde a las demandas de los pacientes relacionadas con la "comodidad de su tratamiento" y proporciona una herramienta para mejorar la adherencia. Se beneficiarían de esta cualidad particularmente los pacientes con DM con una vida social activa, trabajadores con horarios cambiantes, viajantes, personas que dependen de terceros o que con frecuencia olvidan aplicarse las inyecciones, aquellos que requieren de múltiples dosis diarias, etc.

El beneficio del bajo riesgo de hipoglucemia con degludec es relevante, ya que representa el principal temor de los pacientes en relación a la insulino terapia y, como expresaron los médicos participantes del estudio GAPP, quienes aseveraron que prescribirían esquemas de insu-

linoterapia más intensivos si no estuvieran preocupados por el riesgo de hipoglucemia<sup>9</sup>.

Si bien el nuevo análogo ultra-prolongado posee propiedades a las que se suma la posibilidad de modificar el horario de aplicación de una insulina basal sin que cambie su eficacia ni seguridad, es necesario tener siempre presente que la flexibilidad en el horario de administración se podría utilizar en situaciones particulares y en ocasiones de excepción y no se debe incorporar como norma. De todas maneras, representa una contribución para mejorar la adherencia de la persona con DM al tratamiento con insulina y superar también la inercia terapéutica del equipo de salud, que son hoy problemas mundiales de alarmante magnitud con influencia en los resultados terapéuticos, aumento de los costos y caída en la efectividad sanitaria.

**Agradecimientos:** Los autores expresan su agradecimiento al equipo de Agencia Médica, por su colaboración en la preparación y edición del manuscrito, y declaran que el apoyo editorial fue financiado por Novo Nordisk A/S.

**Conflicto de intereses:** José E. Costa Gil ha obtenido una beca para investigación en *Eli Lilly*, ha desarrollado actividades en Grupos Consultivos de *Novo Nordisk*, *Sanofi Aventis* y *Boehringer Ingelheim* además de disertaciones para *Novartis*, *Medtronic*, *Merck-Serono* y *Abbott*. León Litwak es miembro del *Advisory board* latinoamericano de *Eli Lilly*, *AstraZeneca* y *BMS*, así como miembro del *Board* nacional de *Novo Nordisk*, *Sanofi Aventis*, *Pfizer*, *BMS*, *AstraZeneca*. Adicionalmente, se ha desempeñado como investigador principal de protocolos de investigación pertenecientes a *Eli Lilly*, *Novo Nordisk*, *Novartis*, *Glaxo*, *Takeda*, *PPD*, *Pfizer*, *Merck Sharp & Dome*, *Amgen*, *Roche*, *MiniMed*, *Quintiles*. Graciela V. Fuente es disertante para las empresas farmacéuticas: *Abbott*, *Merck Sharp & Dohme*, *Novartis*, *Novo Nordisk*, *TRB Pharma*; también es integrante del *Advisory Board* de *Bristol-Myers Squibb*, *Merck Sharp & Dohme* y *Novo Nordisk*. María C. Faingold es disertante para *Novo Nordisk*, *Bristol-Myers Squibb*, *Merck Sharp & Dohme* y *Novartis*, e integrante del *Advisory Board* de *Bristol-Myers Squibb*, *Merck Sharp & Dohme* y *Novo Nordisk*. Sus conflictos de interés declarados incluyen también su actividad como conferencista en actividades organizadas por los laboratorios mencionados.

## Bibliografía

1. Banting FG, Best C. The Internal Secretion of the Pancreas. *J Lab Clin Med* 1922; 7: 251-66.
2. Heile M, Schneider D. The evolution of insulin therapy in diabetes mellitus. *J Fam Pract* 2012; 61(5 Suppl): S6-12.
3. Costa Gil JE. Desde Banting, Best y Paulescu, a Degludec. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2013; 47: 40-50.
4. King AB, Clark D, Wolfe GS. How much do I give? Dose estimation formulas for once-nightly insulin glargine and premeal insulin lispro in type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2012; 18: 382-6.
5. Robinson JD, Neumiller JJ, Campbell RK. Can a new ultra-long-acting insulin analogue improve patient care? Investigating the potential role of insulin degludec. *Drugs* 2012; 72: 2319-25.
6. Josse RG, Woo V. Flexibly timed once-daily dosing with



- degludec: a new ultra-long-acting basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 1077-84.
7. Gagliardino JJ, Costa Gil JE, Faingold MC, Litwak LE, Fuente GV. Insulina y control de la diabetes en la Argentina. *Medicina (B Aires)* 2013; 73: 520-8.
  8. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care* 2010; 3: 240-5.
  9. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational global attitudes of patients and physicians in insulin therapy study. *Diabet Med* 2012; 29: 682-9.
  10. Brod M, Rana A, Barnett A. Adherence patterns in patients with type 2 diabetes on basal insulin analogues: missed, mistimed and reduced doses. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1933-46.
  11. Josse R, Woo V. Flexibly timed once-daily dosing with degludec: a new ultra-long-acting basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 1077-84.
  12. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
  13. Stratton I, Adler A, Neil A. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-14.
  14. Wakil A, Atkin S. Insulin degludec - a new-generation basal insulin. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12: 539-42.
  15. King A. Advances in insulin therapy: A review of insulin degludec. *J Fam Pract* 2012; 61: S28-S31.
  16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010; 33(suppl 1): S11-S61.
  17. Frechtel G, Litwak L, Faingold MC, et al. Guía del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2012; 46: 267-75.
  18. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al. (BEGIN FLEX Trial Investigators). 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: 858-64.
  19. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. [NN1250-3770 (BEGIN: Flex T1) Trial Investigators]. 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: 1154-62.
  20. Costa Gil JE. Bioética Clínica. Relación terapéutica entre la persona con diabetes y el profesional. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 1999; 33: 159-68.
  21. Comité de Educación, DOTA. Normas para el desarrollo de programas de educación sobre la diabetes en América. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2001; 10: 349-53.
  22. NICE. Guidance on the Use of Patient-Education Models for Diabetes. London. Issue 2003. En: <http://www.nice.org.uk/nicedia/pdf/60Patienteducationmodelsfullguidance.pdf>; consultado el 17 de junio de 2014.
  23. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self management education for adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1159-71.
  24. Norris S, Engelgau M, Venkatnarayan K. Effectiveness of self management training in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 561-87.
  25. Speight J, Amiel SA, Bradley C, et al. Long-term biomedical and psychosocial outcomes following DAFNE (Dose Adjustment For Normal Eating) structured education to promote intensive insulin therapy in adults with sub-optimally controlled type 1 diabetes. *Diabetes Res Clinical Pract* 2010; 90: 22-9.
  26. Everett J, Jenkins E, Kerr D, Cavan D. BERTIE. Implementation of an effective outpatient intensive education programme for patients with type 1 diabetes. *Pract Diab Int* 2003; 20: 51-63.
  27. Faulkner S, Jackson J. SADIE: Type 1 diabetes education in Eastbourne. *J Diabetes Nursing* 2011; 15: 354-7.
  28. Keating G. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart: A review of their use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2013; 73: 575-93.
  29. Robinson J, Neumiller L, Campbell K. Can a new ultra-long-acting insulin analogue improve patient care? Investigating the potential role of insulin degludec. *Drugs* 2012; 72: 2319-25.
  30. Evans M, Jensen HH, Bogelund M, Gundgaard J, Chubb B, Khunti K. Flexible insulin dosing improves health-related quality-of-life (HRQoL): a time trade-off survey. *J Med Econom* 2013; 16: 1357-65.
  31. National Institute for Health and Care Excellence- NICE. ESNM24: Type 1 diabetes: insulin degludec. Setiembre 2013. En: <http://publications.nice.org.uk/esnm24-type-1-diabetes-insulin-degludec-esnm24/about-this-evidence-summary-2>; consultado el 17/6/2014.
  32. National Institute for Health and Care Excellence- NICE. ESNM25: Type 2 diabetes: insulin degludec. Setiembre 2013. En: <http://publications.nice.org.uk/esnm25-type-2-diabetes-insulin-degludec-esnm25/about-this-evidence-summary-2>; consultado el 17/6/2014.
  33. WHO. Adherence to long term therapies. Evidence for action, Geneva: 2003 En: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_Section1](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_Section1); consultado el 17/6/2014.
  34. International diabetes federation. En: <http://www.idf.org>; consultado el 17/6/2014.
  35. Organización Panamericana de la Salud. Experiencias Exitosas en el Manejo de la Adherencia al Tratamiento Antirretroviral en Latinoamérica. Washington DC:PAHO/WHO, 2011. En: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=docview&gid=23621&Itemid](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=docview&gid=23621&Itemid); consultado el 17/6/2014.