

Efectos benéficos de la insulina icodec y su posible empleo en personas con diabetes *mellitus*

Beneficial Effects of Insulin Icodec and Its Possible Use in People with *Diabetes Mellitus*

José Hernández Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5811-5896>

¹Instituto de Endocrinología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: pepehdez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El desarrollo y posible empleo, una vez a la semana de un nuevo análogo de insulina de acción ultra prolongada (icodec), permitiría cubrir las necesidades de insulina basal, en aquellos pacientes que lo requieran.

Objetivo: Describir los efectos benéficos de la insulina icodec y su posible empleo en personas con diabetes *mellitus*.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica, para lo cual se utilizaron los motores de búsqueda de las bases de datos Google Académico, SciELO y PubMed. Las palabras clave utilizadas fueron insulina; icodec; tratamiento; y diabetes *mellitus*. Se revisaron trabajos de revisión, investigación y sitios Web, que en general tenían menos de 5 años de publicados, en idioma español, portugués e inglés y, que hacían referencia al tema de estudio a través del título. Se examinaron los resúmenes y se analizaron los artículos que por su calidad podían dar respuesta al objetivo planteado a criterio del autor. Esto permitió la consulta de 74 artículos, de los cuales 40 fueron referenciados.

Conclusiones: La insulina icodec tiene una vida media larga que permite cubrir las necesidades basales de insulina de las personas con diabetes *mellitus*, durante aproximadamente una semana. Diferentes estudios han demostrado su no inferioridad en la reducción de la hemoglobina glucosilada al compararla con otros fármacos, unido

al criterio de que al parecer cuenta con un perfil seguro y bien tolerado. Esto debe permitir su posible empleo en las personas con diabetes *mellitus*.

Palabras clave: insulina; icodec; tratamiento; y diabetes *mellitus*.

ABSTRACT

Introduction: The development and possible use, once a week, of a new ultra-long-acting insulin analogue (icodec) would allow to cover the needs of basal insulin in those patients who require it.

Objective: To describe the beneficial effects of insulin icodec and its possible use in people with diabetes mellitus.

Methods: A literature review was carried out, using search engines from Google Scholar, SciELO and PubMed databases. The keywords used were insulin; icodec; treatment; and diabetes mellitus. Review and research paperworks and websites, which were generally less than 5 years old, were reviewed in Spanish, Portuguese and English, which referred to the topic of study through the title. Abstracts were examined and articles were analysed which, due to their quality, could respond to the objective set at the author's discretion. This allowed the consultation of 74 articles, of which 40 were referenced.

Conclusions: Insulin icodec has a half-long life that allows to cover the basal insulin needs of people with diabetes mellitus for approximately one week. Different studies have shown its non-inferiority in the reduction of glycated hemoglobin when compared to other drugs, together with the criterion that it seems to have a safe and well-tolerated profile. This should allow its possible use in people with diabetes mellitus.

Keywords: insulin; icodec; treatment; and diabetes mellitus.

Aceptado: 26/07/2023

Recibido: 18/08/2023

Introducción

El término diabetes *mellitus* (DM) describe un desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, que resulta de defectos en la secreción o en la acción de la insulina.⁽¹⁾ Su clasificación se basa, fundamentalmente, en su etiología y características fisiopatológicas y contempla cuatro grupos (diabetes *mellitus* tipo 1 [DM1], diabetes *mellitus* tipo 2 [DM2], diabetes gestacional [DMG] y otros tipos específicos de diabetes).⁽¹⁾

La décima edición del *Atlas de la Federación Internacional de Diabetes* (IDF, por sus siglas en inglés), estima que 1 211 900 niños y adolescentes menores de 20 años tienen DM1 en todo el mundo.⁽²⁾ Se considera que la prevalencia mundial de DM en personas de 20 a 79 años de edad en el año 2021 fue del 10,5 % (536,6 millones de personas), y aumentará al 12,2 % (783,2 millones) en 2045, lo que habla a favor del constante incremento de la incidencia y la prevalencia de DM, durante las últimas décadas.⁽³⁾

Al mismo tiempo, el inadecuado control de la DM puede conducir a daños graves en diferentes órganos, constituyendo una de las principales causas de ceguera, insuficiencia renal, ataques cardíacos, derrames cerebrales y amputación de miembros inferiores.⁽⁴⁾ A su vez, permite la aparición de complicaciones agudas (hipoglucemia, cetoacidosis diabética y estado hiperglucémico hiperosmolar).⁽⁵⁾

Por tanto, la DM puede perturbar seriamente la calidad de vida de las personas que viven con dicha enfermedad, a sus familias y a la sociedad en general. De ahí, que se posiciona como uno de los principales desafíos que enfrenta la salud pública en la actualidad⁽⁴⁾ a lo que contribuyen los considerables gastos sanitarios relacionados con la DM a nivel mundial⁽⁶⁾ y el aumento de la mortalidad prematura. Sin embargo, el poder acceder a un tratamiento factible, que en muchos casos incluye el uso de insulina, es fundamental para la supervivencia de muchos de estos pacientes.^(1,4,5,7)

En este contexto, el desarrollo y posible empleo de un nuevo tipo de insulina llamada icodec, resulta de interés para el binomio médico-paciente. Este fármaco, es un análogo de insulina basal de acción ultraprolongada, que se ha

desarrollado para la administración subcutánea una vez a la semana en personas con DM.⁽⁸⁾ Las ventajas que esto implica fueron demostradas en el caso de los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón inyectable una vez a la semana versus regímenes diarios de otros fármacos de este grupo farmacológico.⁽⁹⁾ Por lo que es de esperar que con las insulinas basales de uso una vez por semana, suceda lo mismo.

Por los elementos expresados cobra especial interés para los profesionales de la salud vinculados a la atención del paciente con DM conocer las posibles bondades del empleo de la insulina icodec en el tratamiento del paciente con DM. El objetivo de la presente revisión fue describir los efectos benéficos de la insulina icodec y su posible empleo en personas con diabetes *mellitus*.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica, para lo cual se utilizaron los motores de búsqueda de las bases de datos Google Académico, SciELO y PubMed. Las palabras clave utilizadas fueron: insulina; icodec; tratamiento; y diabetes *mellitus*. Se revisaron trabajos de revisión, investigación y sitios Web, que en general tenían menos de 5 años de publicados, en idioma español, portugués o inglés y que hacían referencia al tema de estudio a través del título. Se examinaron los resúmenes y se analizaron los artículos que tenían información que por su calidad podían dar respuesta al objetivo planteado a criterio del autor. Esto permitió la consulta de 74 artículos, de los cuales 40 fueron referenciados.

Análisis y síntesis de la información

El descubrimiento de la insulina revolucionó el tratamiento de las personas con DM. La insulina es una hormona polipeptídica sintetizada por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas y su efecto es ejercido

fundamentalmente a nivel del hígado, tejido adiposo y músculo, siendo una opción terapéutica en cualquier fase evolutiva de la DM1 y DM2.^(1,7,10,11,12)

Generalidades sobre la relación entre la DM y la insulina como fármaco

En condiciones fisiológicas la insulina se segrega siguiendo dos patrones diferentes. Uno ocurre de forma continua, que es el conocido como patrón basal y cuyo objetivo es mantener la homeostasis de la glucosa en estado de ayunas, y el otro es una secreción de insulina en respuesta a la ingesta, que es el denominado patrón prandial.⁽¹³⁾

Asimismo, la secreción de insulina basal representa aproximadamente el 50 % de la producción total de insulina en 24 h. Por este motivo, las insulinas basales creadas por el hombre pretenden simular este patrón, esencialmente inhibiendo la producción hepática de glucosa, para así mantener al paciente normoglucémico en ayunas, mientras las insulinas prandiales pretenden replicar el pico de secreción de insulina que se produce tras la ingesta de alimentos y lograr el mismo objetivo.⁽¹³⁾

Para conseguir el comportamiento descrito, la insulina como fármaco ha pasado de extractos mal definidos de páncreas animal a formulaciones puras y controladas con exactitud, que se pueden prescribir y administrar con gran precisión y previsibilidad de acción. Las modificaciones de la formulación y de la propia molécula de insulina, han hecho posible aproximarse a la respuesta de la insulina endógena natural.⁽¹⁴⁾

En la actualidad, se dispone de una amplia gama de tipos de insulinas (humanas y análogos de insulina), con distintos perfiles de acción (rápida, intermedia y prolongada), según su contenido (un solo tipo de insulina o premezclas), con diferentes concentraciones (U-100 U/ml, U-200 U/ml y U-300 U/ml, U-500 U/ml), para ser administradas a través de diferentes vías (subcutánea o endovenosa), lo que permite clasificarlas de diferentes maneras.^(14,15)

El control de la hiperglucemia reduce las complicaciones asociadas a la DM, por lo cual el médico debe conocer las mejores estrategias para optimizar la glucemia.⁽¹²⁾ Debido a que el sello distintivo de la DM1 es la ausencia, o casi

ausencia de la función de las células β , el tratamiento con insulina es fundamental para las personas con dicho padecimiento. Asimismo, la hiperglucemia y la insulinopenia pueden contribuir a otras alteraciones metabólicas como la hipertrigliceridemia y la cetoacidosis, así como al catabolismo tisular que puede poner en peligro la vida.⁽¹⁶⁾

Existen múltiples enfoques para el tratamiento con insulina, y el precepto central en el manejo de la DM1 es que se administre alguna forma de insulina en un régimen planificado adaptado al individuo para mantenerlo seguro y fuera de la cetoacidosis diabética, evitando la presencia de una hipoglucemia significativa y alcanzando los objetivos glucémicos.^(16,17) Del mismo modo, la descompensación metabólica grave en las personas con DM1 se ha prevenido, principalmente, con inyecciones de insulina una, dos, o más veces al día.^(12,16,17)

Durante las últimas tres décadas, se ha acumulado evidencia que respalda un uso más intensivo de insulina (insulina basal, más insulina a la hora de las comidas e insulina de corrección, o la administración subcutánea continua a través de una bomba de infusión de insulina) como la mejor combinación de eficacia y seguridad para las personas con DM1. No obstante, para algunas personas el gasto y la intensidad del tratamiento requerido para su uso es prohibitivo,^(12,16,17,18) sobre todo cuando se utilizan análogos de insulina.

La aparición de los análogos de insulina ha mejorado las características farmacocinéticas de la insulina convencional, al conseguir un perfil de acción teóricamente más parecido al de la insulina endógena. Presentan discretas ventajas en cuanto a su administración, ya que permiten una aplicación más cómoda, en relación con las comidas para los análogos de acción rápida y la posibilidad de una administración única diaria en el caso de los de acción prolongada.⁽¹⁸⁾ En las personas con DM1, el tratamiento con insulinas análogas se relaciona con menos hipoglucemia y menor aumento de peso, así como con una hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) más baja en comparación con las insulinas humanas.^(19,20)

La DM2 es una enfermedad crónica de naturaleza progresiva, con grados variables de deficiencia y resistencia a la insulina, por lo que el mantenimiento de los objetivos glucémicos con monoterapia, frecuentemente solo es posible

durante unos pocos años, después de lo cual es necesaria la terapia combinada. Existen diferentes criterios sobre cuándo se debe comenzar y cómo orientar el tratamiento con insulina en la persona con DM2, para obtener un control glucémico óptimo.^(1,7,10,11,21)

La hiperglucemia severa o la persistencia de la hiperglucemia se presenta a pesar del tratamiento con medicación oral (personas sintomáticas o con persistencia de valores altos y de difícil control) o cuando hay dificultad en diferenciar el tipo de DM, como cuando se sospecha la presencia de una DM tipo LADA (*Latent autoimmune diabetes in adults*), que justificarían su uso.⁽²¹⁾ Por consiguiente, el empleo de la insulina en las personas con DM2 constituye un elemento preferentemente asociado a la búsqueda del control glucémico, pues se deja para cuando otros fármacos normo o hipoglucemiantes no logran las metas deseadas.^(1,7,11,12,22)

Aunque la insulinización en muchos casos es el paso final en el tratamiento farmacológico de la DM2, cuando sea necesaria no se debe demorar su aplicación, intentando superar las barreras relacionadas con el paciente, el médico y el sistema sanitario.⁽²³⁾ Todo esto hace posible que la terapia con insulina se emplee especialmente cuando la evolución de la enfermedad es mayor de 5 años, en aquellos pacientes que presentan ciertas complicaciones agudas o crónicas, en las infecciones, o en quienes requieren someterse a procedimientos quirúrgicos, entre otras condiciones. Asimismo, la insulina se puede emplear sola o asociada a otros fármacos, según las necesidades y características del paciente.^(12,16,21,22,24)

Empleo de las insulinas basales en la DM

En atención primaria de salud se utiliza más la insulina basal porque se conoce mejor y aporta más seguridad al médico. Mientras que las nuevas opciones terapéuticas (inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 [iSGLT2] y los agonistas del receptor de *glucacon like peptide 1* [arGLP1]) se prescriben menos porque probablemente no ha llegado bien el mensaje de sus beneficios cardiovasculares y renales.⁽²³⁾

En el Congreso de la European Association for the Study of Diabetes (EASD, por sus siglas en inglés) en el 2022, se comunicaron resultados preliminares del empleo de las insulinas basales semanales que se encuentran en desarrollo (icodec y la *basal insulin Fc* [BIF; LY3209590; *insulin efsitora alfa*]). La mayoría de los datos presentados se refieren a estudios en personas con DM2, pero también se comunicaron algunos resultados preliminares en DM1, en los que parece que las insulinas basales semanales podrían ser eficaces en cuanto a reducción de HbA1c, pero con un aumento de los episodios de hipoglucemia en algunos de los estudios.⁽²⁵⁾

Entre las insulinas basales se encuentran la insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH), y los análogos de insulina de acción prolongada (insulina detemir, insulina glargina e insulina degludec) las que son insulinas estables con una duración de acción más larga, con concentraciones plasmáticas y perfiles de actividad más constantes y uniformes que la insulina NPH y que cubren los requerimientos continuos de insulina, que los pacientes necesitan entre las comidas.^(24,25,26) En general, las insulinas de acción prolongada no tienen pico y duran aproximadamente 24 h o más tiempo (glargina U-300, degludec U-100 y U-200), aunque como ya se señaló, recientemente se vienen desarrollando insulinas con una vida media mayor.^(8,24,25,26)

Icodec una insulina basal de efectos ultraprolongados

Dentro de las insulinas basales, icodec es un novedoso análogo lipidado de efecto ultraprolongado, que valida el concepto de una inyección basal una vez a la semana, lo cual es menos problemático e igualmente seguro y eficaz, cuando se compara con el tratamiento convencional con otras insulinas basales de menor duración.⁽²⁷⁾

Icodec está diseñado para lograr un depósito circulante de insulina unido a la albúmina, que se elimina lentamente, lo que da como resultado una vida media larga que se extiende aproximadamente 196 h.⁽²⁸⁾ Durante este intervalo de tiempo proporciona un efecto reductor de la glucosa que se distribuye casi uniformemente durante el curso de una semana, con un estado de equilibrio

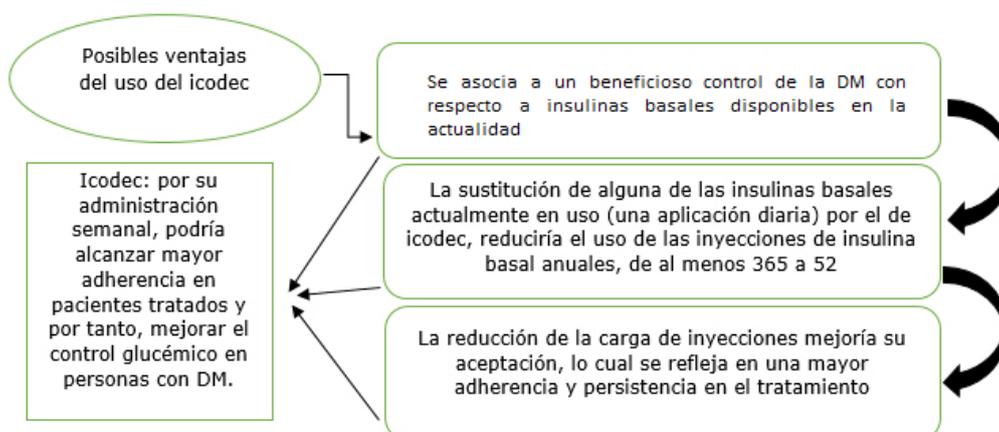
clínico alcanzado después de 3-4 semanas de dosificación una vez por semana.^(8,29)

Los estudios *in vitro* han demostrado que icodec actúa como un agonista específico y completo del receptor de insulina humano. Además, muestra el mismo modo de acción dependiente de la dosis que la insulina humana, ejemplificado por su capacidad para fosforilar el receptor de insulina y estimular las vías de señalización intracelular (fosfo-AKT y -ERK).⁽²⁸⁾

Los ensayos funcionales han demostrado que icodec provoca el mismo patrón de efectos metabólicos que la insulina humana, incluida la captación de glucosa y la lipogénesis en las células grasas y la estimulación de la síntesis de glucógeno en las células hepáticas. Asimismo, se encontró que la afinidad de este fármaco por el receptor de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1, por sus siglas en inglés) es proporcionalmente más baja que su unión al receptor de insulina.⁽²⁸⁾

Esta novedosa insulina icodec se basa en la reingeniería de la insulina basal oral ultralarga OI338 con una vida media plasmática de 70 h en humanos. Esta reingeniería sistemática se logró aumentando aún más la unión a la albúmina, cambiando el diácido graso de un ácido 1,18-octadecanodioico (C18) a un ácido 1,20-icosanodioico (C20) y reduciendo aún más la afinidad del receptor de insulina por la sustitución B16Tyr → His.^(29,30)

En síntesis, este fármaco tiene propiedades de unión fuertes y reversibles con la albúmina y además presenta una afinidad de unión al receptor de insulina reducida. Como resultado se obtiene una albúmina circulante esencialmente inactiva, la cual funciona como un depósito enlazado desde el cual se libera icodec lenta y consistentemente, lo que hace posible que su efecto se prolongue alrededor de una semana.⁽⁸⁾ Por consiguiente, la insulina icodec se ha desarrollado para hacer frente a la carga de tratamiento, aportando posibles ventajas en relación con otras insulinas basales (fig.).^(8,29)



Fuente: Confeccionada por el autor.

Fig. - Posibles ventajas del uso del icodec en el paciente con diabetes *mellitus*.

Algunas investigaciones que apoyan el posible uso del icodec

Hovellmann y otros,⁽³¹⁾ en el 2020 realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego y con doble simulación encaminado a investigar la farmacocinética, la farmacodinámica y la seguridad de la insulina icodec. La muestra estuvo constituida por 50 personas con DM2 (tratadas con insulina ± metformina, durante 5 semanas. Dicha muestra recibió insulina icodec (12, 20 o 24 nmoL/kg) más placebo una vez al día (n = 13, 13, 12) o insulina degludec (0,4 U/kg) más placebo (n = 12) durante 5 semanas en cohortes de 3 niveles de dosis.

Estos autores⁽³¹⁾ concluyeron que la insulina icodec fue segura y bien tolerada y mostró propiedades farmacocinéticas y farmacodinámica que respaldan la administración una vez por semana a niveles de dosis clínicamente relevantes. Al mismo tiempo, se observó que no se presentaron eventos adversos graves, episodios de hipoglucemia graves o reacciones en el lugar de la inyección.

Ese mismo año, Rosenstock y otros⁽³²⁾ realizaron un ensayo clínico de fase 2, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación de tratamiento, con 247 participantes durante 26 semanas, con el objetivo de investigar la eficacia y la seguridad de icodec una vez a la semana frente a insulina glargina U100 (IGlar U100) una vez al día en pacientes con DM2 sin tratamiento previo con insulina,

inadecuadamente controlados (HbA1c 7,0-9,5 %) con metformina ± iDPP4. Asimismo, las dosis iniciales fueron 70 U semanales de icodec y 10 U diarias de IGlár U100, con una titulación semanal hasta un objetivo de glucemia basal (antes del desayuno) de 70-108 mg/dL y el criterio principal de valoración fue el cambio en HbA1c desde el inicio hasta la semana 26.

Los autores⁽³²⁾ señalan que no hubo una diferencia estadísticamente significativa para el cambio de la HbA1c y de la glucemia en ayunas, entre uno y otro fármaco (ligeramente mejor para icodec). Se observó además que, los efectos hipoglucemiantes de icodec y su perfil de seguridad son similares a los de IGlár U100 una vez al día. Estos resultados, en general, coinciden con lo encontrado posteriormente por otros autores.^(33,34)

Del mismo modo, el programa de ensayos clínicos Onwards (Adelante, en idioma español) evalúa la eficacia y la seguridad del tratamiento con icodec una vez a la semana, en comparación con los análogos de insulina basal diarios actualmente disponibles.⁽³⁵⁾

En el siguiente cuadro se muestra el programa de desarrollo clínico que comprende seis ensayos clínicos globales de fase 3^a.^(35,36,37,38)

Cuadro - Programa de desarrollo clínico Onwards

| Programa | Descripción |
|---------------|---|
| Generalidades | El programa Onwards para la insulina icodec una vez a la semana comprende actualmente seis ensayos clínicos globales de fase 3 ^a , incluido un ensayo con elementos del mundo real, en el que participaron más de 4000 adultos con DM1 o DM2. |
| Onwards 1 | Es un ensayo de 78 semanas que compara la eficacia y la seguridad de insulina icodec una vez a la semana con insulina glargina U100 una vez al día, ambas en combinación con un tratamiento antidiabético sin insulina en 984 personas con DM2 sin tratamiento previo con insulina. Tras la finalización de la fase principal del ensayo, está en curso una fase de extensión de 26 semanas. Los resultados de la fase principal se informaron el 3 de junio de 2022. |
| Onwards 2 | Ensayo de fase 3 ^a , de 26 semanas de duración, de eficacia y seguridad del tratamiento al objetivo que investigó la insulina icodec una vez a la semana frente a la insulina degludec en 526 personas con DM2 que cambiaron desde una insulina una vez al día. Los resultados se informaron el 28 de abril de 2022. |
| Onwards 3 | Ensayo de 26 semanas que comparó la insulina icodec una vez a la semana con la insulina degludec una vez al día. El objetivo del ensayo fue evaluar la eficacia y la seguridad de la insulina icodec en 588 personas con DM2 sin tratamiento previo con insulina. Los resultados se informaron el 29 de julio de 2022. |

| | |
|-----------|--|
| Onwards 4 | Ensayo de 26 semanas que comparó la insulina icodec una vez a la semana con la insulina glargina una vez al día, ambas en combinación con insulina prandial. El objetivo del ensayo fue evaluar la eficacia y seguridad de la insulina icodec en 582 personas con DM2 tratadas con insulina basal y en bolo. Los resultados se informaron el 29 de julio de 2022. |
| Onwards 5 | Ensayo de 52 semanas que comparó la insulina icodec una vez a la semana con la insulina basal una vez al día (insulina degludec e insulina glargina U100 y U300). El objetivo del ensayo fue evaluar la eficacia y la seguridad de la insulina icodec, con una aplicación que proporciona recomendación de dosificación, en 1085 personas con DM2 que nunca habían recibido insulina en un entorno de práctica clínica, que incluye sin límite superior en HbA1c en el momento de la inclusión, sin limitaciones en el uso de tratamientos antidiabéticos orales y menos visitas planificadas al sitio en comparación con los otros ensayos de fase 3 ^a Onwards (cada tres meses de acuerdo con la práctica clínica recomendada). |
| Onwards 6 | Es un ensayo de 52 semanas que compara la insulina icodec una vez a la semana con la insulina degludec una vez al día, ambas en combinación con insulina a la hora de las comidas. El objetivo del ensayo es evaluar la eficacia y seguridad de la insulina icodec en 583 personas con DM1. Tras la finalización de la fase principal del ensayo, está en curso una fase de extensión de 26 semanas. Los resultados de la fase principal se informaron el 3 de junio de 2022. |

ONWARDS 1. El ensayo logró su criterio principal de valoración y demostró la no inferioridad en la reducción de la HbA1c en la semana 52 con insulina icodec (reducción superior) en comparación con insulina glargina. Tras la finalización de la fase principal del ensayo, está en curso una fase de extensión de 26 semanas. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas estimadas de hipoglucemia grave o clínicamente significativa (glucosa en sangre por debajo de 3 mmol/L), aunque fueron más frecuentes para icodec versus insulina glargina. A pesar de lo cual, se consideró que la insulina icodec administrada una vez por semana pareció tener un perfil seguro y bien tolerado.⁽³⁷⁾

ONWARDS 2. La insulina icodec demostró no inferioridad y superioridad estadística en la reducción de HbA1c, asociada con un aumento de peso modesto. Aunque las tasas generales de hipoglucemia fueron bajas, la hipoglucemia grave o clínicamente significativa fue más frecuente, pero no estadísticamente significativas con icodec versus degludec. No obstante, se consideró que la insulina icodec administrada una vez por semana pareció tener un perfil seguro y bien tolerado.^(36,39)

ONWARDS 3. El ensayo logró su criterio principal de valoración de demostrar la no inferioridad en la reducción de la HbA1c en la semana 26 con insulina icodec en comparación con insulina degludec (reducción superior de la HbA1c a favor de icodec). En el ensayo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en

las tasas estimadas de hipoglucemia grave o clínicamente significativa (aunque fueron más frecuentes para icodec versus degludec); no obstante, se plantea que la insulina icodec administrada una vez por semana, parece tener un perfil seguro y bien tolerado.⁽³⁷⁾

ONWARDS 4. El ensayo logró su criterio principal de valoración de demostrar la no inferioridad en la reducción de la HbA1c en la semana 26 con insulina icodec en comparación con insulina glargina (diferencia estimada del tratamiento a favor de esta última: 0,02 %). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas estimadas de hipoglucemia grave o clínicamente significativa, aunque fueron ligeramente más frecuentes para icodec versus insulina glargina. En el ensayo, la insulina icodec administrada una vez por semana pareció tener un perfil seguro y bien tolerado.⁽³⁸⁾

ONWARDS 5. El ensayo logró su criterio principal de valoración de demostrar la no inferioridad en la reducción de la HbA1c en la semana 52 con insulina icodec en comparación con los análogos de insulina basal administrados una vez al día. A partir de una HbA1c inicial general, la insulina icodec una vez a la semana logró una reducción superior en la HbA1c versus las insulinas basales una vez al día. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas estimadas de hipoglucemia grave o clínicamente significativa; no obstante, fueron más frecuentes para icodec versus las insulinas basales. En el ensayo, la insulina icodec pareció tener un perfil seguro y bien tolerado.⁽⁴⁰⁾

ONWARDS 6. El ensayo logró su criterio principal de valoración al demostrar la no inferioridad en la reducción de la HbA1c en la semana 26 con insulina icodec en comparación con insulina degludec. Hubo una tasa estimada estadísticamente significativa más alta de hipoglucemia grave o clínicamente significativa para icodec versus la insulina degludec. En el ensayo, la insulina icodec administrada una vez por semana pareció tener un perfil seguro y bien tolerado. Tras la finalización de la fase principal del ensayo, está en curso una fase de extensión de 26 semanas.⁽³⁷⁾

Algunos comentarios de interés sobre el tema tratado

Sin dudas, cuando estén disponible los datos provenientes de Onwards, se ampliará la comprensión acerca de la insulina icodec, al compilar información clave sobre la preferencia y el cumplimiento del tratamiento, los perfiles de monitoreo continuo de glucosa, la hipoglucemia, la seguridad a largo plazo y los resultados clínicos en comparación con los tratamientos de insulina basal existentes.⁽³⁵⁾

De momento, los datos derivados de varios de los artículos publicados sobre icodec, hacen pensar que esta insulina basal de efectos ultra prolongados, debe representar en un futuro inmediato una opción interesante, pues facilitaría una considerable reducción del número de inyecciones de insulina basal a aplicar en el tiempo, lo cual mejoraría su aceptación y garantizaría una mayor adherencia al tratamiento. Además, en los ensayos Onwards (1-6) se obtuvo su criterio principal de valoración de demostrar la no inferioridad en la reducción de la HbA1c comparado con otros fármacos empleados para el tratamiento de la DM e incluso la reducción de este parámetro fue superior en dichos estudios, excepto en Onwards 4 (con una pequeña diferencia estimada a favor de glargina).^(36,37,38,39,40)

A pesar de que se reconoce que icodec tiene un perfil seguro y bien tolerado,^(36,37,38) el autor considera que se debe tener especial cuidado cuando se indique en pacientes con DM1, pues en el ensayo Onwards 6, hubo una tasa estadísticamente significativa más alta de hipoglucemia grave o clínicamente significativa, al comparar icodec con degludec. Igualmente, en Onwards (1-5) las tasas de eventos hipoglucémicos (de nivel 2 o 3) fueron numéricamente más elevadas para icodec versus el resto de los fármacos evaluados, aunque en estos no fueron estadísticamente significativos.^(36,37,39,40)

En este contexto, es importante tener en cuenta la larga vida media de la insulina icodec que se extiende más allá de 7 días,⁽²⁸⁾ por lo que en algunos casos se pudieran solapar los efectos de dicho preparado, de una semana con respecto a la siguiente y facilitar la aparición de eventos hipoglucémicos, los cuales podrían ser peor manejados por el binomio médico-paciente, debido a la ultra prolongada acción del fármaco. Igualmente, otro aspecto a tener en

cuenta se refiere al modesto aumento de peso asociado al uso de icodec versus degludec (Onwards 2).^(36,39)

Los ensayos Onwards informados anteriormente, destacan que la insulina icodec tiene el potencial de ser una insulina ideal para las personas con DM2. De ahí que, Novo Nordisk espera solicitar la aprobación regulatoria de icodec de insulina una vez por semana, en los EE. UU., la Unión Europea y China en la primera mitad de 2023.⁽⁴⁰⁾

Conclusiones

La insulina icodec tiene una vida media larga que permite cubrir las necesidades basales de insulina de las personas con diabetes *mellitus*, durante aproximadamente una semana. Diferentes estudios han demostrado su no inferioridad en la reducción de la hemoglobina glucosilada al compararla con otros fármacos, unido al criterio de que al parecer cuenta con un perfil seguro y bien tolerado. Esto debe permitir su posible empleo en las personas con diabetes *mellitus*.

Referencias bibliográficas

1. Guías Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Ed. 2019. Rev. de la ALAD. 2020 [acceso 06/05/2023]. Disponible en: http://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
2. Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svensson J, Maniam J, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas. Diabetes research and clinical practice. 2022 [acceso 06/05/2023];183:109083. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822721004423>
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan B, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates

for 2021 and projections for 2045. Diabetes research and clinical practice. 2022 [acceso 06/05/2023];183:109-19. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168822721004782>

4. Organización Panamericana de la Salud. Panorama de la diabetes en la Región de las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2023. [acceso 06/05/2023]. Disponible en:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/57197/9789275326336_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

5. Zerda GK. Manejo de las complicaciones agudas de diabetes en servicios de emergencias. Digital – UMSS. 2022 [acceso 06/05/2023]. Disponible en:

<http://ddigital.umss.edu.bo:8080/jspui/handle/123456789/35458>

6. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022 [acceso 06/05/2023];45(Sup 1):S1-S2. Disponible en:

<https://www.biogenetech.co.th/wp-content/uploads/2021/12/ADA-Guideline-2022.pdf>

7. Ferreira CMSN, Souto D, Navarro GV, da Silva MTD, Rodrigues MLM, Serejo MN, *et al.* Diabetes mellitus tipo 1: uma revisão da literatura / Type 1 diabetes mellitus: a review of the literature. Braz. J. Develop. 2020 [acceso 06/05/2023];8(5):37158-67. Disponible en:

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/47992>

8. Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, Hansen BF, Hubálek F, Kjeldsen F, *et al.* Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. BMJ Open Diabetes Res Care. 2021 [acceso 06/05/2023];9(1):e002301. Disponible en:

<https://drc.bmj.com/content/bmjdr/9/1/e002301.full.pdf>

9. Polonsky WH, Arora R, Faurby M, Fernandes J, Liebl A. Higher rates of persistence and adherence in patients with type 2 diabetes initiating once-weekly vs daily injectable glucagon-like peptide-1 receptor agonists in us clinical practice (STAY study). Diabetes Ther. 2022 [acceso 06/05/2023];13(1):175-87. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-021-01189-6>

10. Hernández J. Algunas características del tratamiento con insulina en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. Revista Cubana de Medicina General

Integral. 2022 [acceso 06/05/2023];38(4). Disponible en:
<https://revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/1836>

11. Gómez F, Carrasco FJ, Pérez A, Escalada J, Álvarez F, Miranda C, et al. Resumen ejecutivo sobre el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en personas de edad avanzada o frágiles. Actualización 2022 del documento de consenso 2018 «Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano». Revista Clínica Española. 2022 [acceso 06/05/2023];222(8):496-9.

Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256522000686#bib0105>

12. Jiménez JG, Villegas M, ML Carvajal. Conceptos Actuales de la Terapia con Insulina. Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos. 2022 [acceso 26/05/2023];6(3):65-78. Disponible en:

<https://www.revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/416/538>

13. Mata M. Tipos de insulina. Diabetes Práctica. 2017 [acceso 26/05/2023];08(Supl Extr 4):1-24. Disponible en:

<https://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/1509468544.sp-8-4.pdf>

14. Illescas KH, Castro CM, Carrera MK, García MF. Insulinoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. RECIAMUC. 2019 [acceso 26/05/2023];3(2):875-94.

Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/370/383>

15. Jerez CI, Medina YA, Ortiz AS, González SI, Aguirre MC. Fisiopatología y alteraciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2: revisión de literatura. NOVA publ. Cient. 2022 [acceso 26/05/2023];20(3):65-103. Disponible en:

<https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/nova/article/view/6184/5836>

16. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9 Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022 [acceso 26/05/2023];45(Supl 1):125-43.

Disponible en:

https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S125/138908/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment

17. Holt RI, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS., Klupa T, *et al.* The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2021 [acceso 26/05/2023];44(11):2589-625. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/44/11/2589/138492/The-Management-of-Type-1-Diabetes-in-Adults-A>
18. Guillen E, Valles JA. Análogos de la insulina. ¿Cuál es su lugar en la terapéutica? *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria.* 2022 [acceso 26/05/2023];29(5):268-75. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1134207222000615>
19. Danne T, Matsuhisa M, Sussebach C, Goyeau H, Lauand F, Niemoeller E, *et al.* Lower risk of severe hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in participants with type 1 diabetes: a meta-analysis of 6-month phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020 [acceso 26/05/2023];22(10):1880-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7540568/>
20. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis A, Thim Ch, *et al.* Group Information; SWITCH 1. Effect of insulin degludec vs insulin glargine u100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: the SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA.* 2017 [acceso 26/05/2023];318(1):33-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5817477/>
21. Sandoval DC, Socasi EG, Vera EM, Poaquiza DJ. El uso de insulina en pacientes con diabetes tipo II. *RECIAMUC.* 2023 [acceso 16/01/2023];7(2):124-33. Disponible en: <https://www.reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1098/1742>
22. Blanco EG, Chavarría GF, Garita YM. Insulinización práctica en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica Sinergia.* 2021 [acceso 16/01/2023];6(01):1-11. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2021/rms211d.pdf>
23. Rozas PJ, Merchante A, Gorgojo JJ. Simplificación en el tratamiento con insulina en personas con DM2. *Suplemento medico interactivo.* 2020 [acceso

16/01/2023]. Disponible en: <https://elmedicointeractivo.com/wp-content/uploads/2022/06/192EEB1.pdf>

24. Girbés J, Escalada J, Mata M, Gómez F, Artola S, Fernández D, *et al.* Consenso sobre el tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 [acceso 16/01/2023]:9. Disponible en: <https://www.sefac.org/sites/default/files/2018-03/consenso20tratamiento20insulina20GirbC3A9s20SED20EDN18.pdf>

25. Fernández E. Novedades en diabetes tipo 1 aportadas en el Congreso de la EASD 2022. [acceso 16/01/2023]. Disponible en: <https://www.revistadiabetes.org/wp-content/uploads/Highlights-Congreso-Asociacion-Europea-para-el-estudio-de-la-diabetes-EASD-2022.pdf>

26. López F, Cols C, Mediavilla JJ, Cañís J, Hernández C, Gonzalez MB. Actualización en el uso de insulinas para el médico de familia. *Medicina de Familia. SEMERGEN.* 2022 [acceso 16/01/2023];48(1):54-62. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1138359321001398>

27. DiMarchi RD, Mayer JP. Icodec Advances the Prospect of Once-Weekly Insulin Injection. *J. Med. Chem.* 2021 [acceso 16/01/2023];64(13):8939-41. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.0000jmedchem.1c00983>

28. Nishimura E, Kjeldsen T, Hubalek F, Glendorf T, Stidsen CE, Hansen BF, *et al.* 236-OR: molecular and biological properties of insulin icodec, a new insulin analog designed to give a long half-life suitable for once-weekly dosing. *Diabetes.* 2020 [acceso 16/01/2023];69(Supl_1):236-OR. Disponible en: https://diabetesjournals.org/diabetes/article/69/Supplement_1/236-OR/56809/236-OR-Molecular-and-Biological-Properties-of

29. Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjørringgaard CU, Tagmose TM, Nishimura E, Stidsen CE, *et al.* Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *J. Med. Chem.* 2021 [acceso 16/01/2023];64(13):8942-50. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.jmedchem.1c00257>

30. Kjeldsen TB, Hubálek F, Tagmose TM, Pridal L, Refsgaard HHF, Porsgaard T, *et al.* Engineering of Orally Available, Ultralong-Acting Insulin Analogues: Discovery of OI338 and OI320. *J. Med. Chem.* 2021 [acceso

16/01/2023];64(1):616-28. Disponible en:

<https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.jmedchem.0c01576>

31. Hovelmann U, Brondsted L, Kristensen NR, Ribel R, Devries JH, Heiset T, *et al.* 237-OR: Insulin Icodec: An Insulin Analog Suited for Once-Weekly Dosing in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2020 [acceso 26/01/2023];69 (Suppl_1):237-OR. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0042-1746280>

32. Rosenstock J, Kjaersgaard MI, Moller D, Hansen MV, Goldenberg R. 238-OR: Once-Weekly Basal Insulin Icodec Offers Comparable Efficacy and Safety vs. Once-Daily Insulin Glargine U100 in Insulin-Naïve Patients with T2D Inadequately Controlled on OADS. *Diabetes*. 2020 [acceso 26/01/2023];69(Suppl_1):238-OR. Disponible en:

https://diabetesjournals.org/diabetes/article/69/Supplement_1/238-OR/56838

33. Lingvay I, Buse JB, Franek E, Hansen MV, Koefoed MM, Mathieu C, *et al.* A randomized, open-label comparison of once-weekly insulin icodec titration strategies versus once-daily insulin glargine U100. *Diabetes Care*. 2021 [acceso 26/01/2023];44(7):1595-603. Disponible en:

<https://diabetesjournals.org/care/article/44/7/1595/138812/A-Randomized-Open-Label-Comparison-of-Once-Weekly>

34. Segner A, Rosenstock J, Kjærsgaard MI, Møller D, Hansen MV, Goldenberg R. Once-Weekly Basal Insulin Icodec Offers Comparable Efficacy and Safety vs. Once-Daily Insulin Glargine U100 in Insulin-Naïve Patients with T2D Inadequately Controlled on OADS. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2022 [acceso 26/01/2023];17(S1):22. Disponible en:

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0042-1746281>

35. Philis-Tsimikas A, Bajaj HS, Begtrup K, Cailleateau R, Gowda A, Lingvay I, *et al.* Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1-6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2023 [acceso 26/01/2023];25(2):331-41. Disponible en:

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.14871>

36. Novo Nordisk. Company announcement. Once-weekly insulin icodec demonstrates superior reduction in HbA1c vs insulin degludec in people with type

2 diabetes in ONWARDS 2 phase 3a trial. Denmark: Novo Nordisk; 2022 [acceso 26/01/2023]. Disponible en:

<https://www.novonordisk.com/content/nncorp/global/en/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=112839>

37. Novo Nordisk achieves primary objectives of ONWARDS 1 and 6 trials with once-weekly insulin icodec demonstrating superior reduction in HbA1c vs insulin glargine U100 in ONWARDS 1. Denmark: Novo Nordisk; 2022 [acceso 26/01/2023]. Disponible en:

<https://www.novonordisk.com/content/nncorp/global/en/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=118349>

38. Novo Nordisk. Company announcement. Novo Nordisk achieves primary objectives of ONWARDS 3 and 4 trials with once-weekly insulin icodec demonstrating superior reduction in HbA1c vs insulin degludec in ONWARDS 3. Denmark: Novo Nordisk; 2022 [acceso 26/01/2023]. Disponible en:

<https://n9.cl/zm2dg>

39. Philis-Tsimikas A, Asng M, Franek E, Jia T, Rosenstock, J, Stachlewska K, et al. 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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2023 [acceso 26/01/2023];11(6):414-25. Disponible en:

[https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(23\)00093-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(23)00093-1/fulltext)

40. Novo Nordisk. Company announcement. Once-weekly insulin icodec demonstrates superior reduction in HbA1c in combination with a dosing guide app versus once-daily basal insulin in people with type 2 diabetes in ONWARDS 5 phase 3a trial. Denmark: Novo Nordisk; 2022 [acceso 26/01/2023]. Disponible en:

<https://www.novonordisk.com/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=138024>

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.