

## Simplificando pautas complejas en pacientes ancianos. ¿Qué papel juegan las insulinas biosimilares?

Pedro Benito Ysamat

Médico de familia. Servicio de Urgencias de Atención Primaria (SUAP) de Córdoba

### RESUMEN

A menudo se nos plantean en consulta situaciones en las que es preciso realizar un cambio de insulina; de entre las más frecuentes e importantes que debemos saber manejar es cuando este cambio se produce dentro de una estrategia de simplificación del tratamiento en pacientes ancianos. Contamos con diferentes opciones para estos casos, siendo los análogos de insulina basal como glargina, incluyendo glargina biosimilar, una de las alternativas más seguras por sus menores tasas de hipoglucemias. Se ha demostrado que una simplificación de pautas insulínicas complejas a un análogo basal con o sin antidiabéticos no insulínicos tiene una eficacia similar y menor riesgo de hipoglucemias.

**Palabras clave:** biosimilar, insulina, hipoglucemia, anciano frágil.

**Keywords:** biosimilar, insulin, hypoglycemia, frail elderly.

### INTRODUCCIÓN

Antonio es un varón de 78 años con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) desde hace 19. Está en nuestro cupo desde hace año y medio. Tiene una hija que vive en la misma ciudad y está casado desde hace 52 años. Desde hace 7 años está en tratamiento con insulina bifásica (30 % insulina regular-70 % insulina NPH) más metformina 1000 mg/12 h. También padece de hipertensión arterial en tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida 20/12,5 mg y dislipemia para la que toma simvastatina 40 mg/día. Siempre ha tenido buenos controles glucémicos, así como una aceptable gestión de sus patologías.

Un día, Antonio nos solicitó por vía telefónica un control analítico. Revisamos sus últimos análisis de hace 8 meses: hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 7,4 %, una glucemia basal (GB) de 145 mg/dl, un filtrado glomerular (FG) de 72 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y un cociente albumina/creatinina (CAC) en rango normal. El año previo se realizó retinografía y valoración de pie diabético sin hallazgos patológicos.

Aprovechamos la entrevista telefónica para preguntarle cómo se encontraba. Nos comentó que recientemente había fallecido su esposa y estaba algo más bajo de ánimo, aunque su familia

y círculo de amigos le apoyaban mucho. Negaba haber sufrido hipoglucemias, presentando adecuados controles glucémicos en domicilio. Acordamos vernos en consulta para recoger resultados de la analítica.

Acudió a las 2 semanas. En la analítica destacaba HbA1c: 7,5 %; GB: 137 mg/dl, FG: 68 ml/min; CAC: 17 mg/dl; transaminasas y vitamina B12 en rango normal; sedimento sin hallazgos patológicos.

Aportaba glucemias capilares (véase la Tabla 1).

Como se puede ver en la Tabla 1 existen varios días en los que sus glucemias preprandiales eran demasiado elevadas (rojo). Al preguntarle si sucedió algo esos días Antonio negó fallos de dosificación: llevaba años con esa pluma y la conocía bien. Tampoco tuvo fiebre, estrés u otra condición intercurrente. Era estricto en su régimen alimentario y no se saltaba comidas; de hecho, solía comer las mismas cantidades cada día. Se administraba insulina mixta (NPH+regular) 30-70 % 16-0-14 UI. Refería que solía tener el azúcar bien y no solía necesitar pautas de corrección.

**Tabla 1.** Glucemias aportadas por el paciente. En rojo, valores fuera de objetivos.

Glucemia antes del desayuno (en mg/dl)	Glucemia antes de la cena (en mg/dl)
141	157
183	213
146	135
125	122
197	184
107	139
134	

En la exploración física destacaba un índice de masa corporal de 32,3 kg/m<sup>2</sup> (obesidad grado I). Presión arterial: 136/87 mmHg, frecuencia cardíaca de 72 lpm, saturación de oxígeno 96 %. Auscultación cardíaca: rítmico sin soplos; pulsos periféricos presentes y simétricos, no edemas bimaolares; auscultación respiratoria: murmullo conservado sin ruidos sobreañadidos. El riesgo cardiovascular calculado de Antonio era alto.

Acordamos acudir a enfermería para revisión de terapia insulínica y pautas de corrección. Le solicitamos nuevos perfiles glucémicos antes de las tres comidas principales, así como alguna glucemia capilar ocasional de madrugada.

Antonio acudió a consulta a la semana acompañado esta vez por su hija Charo, a la que se encuentra muy unido. Aportó controles glucémicos (véase la Tabla 2).

**Tabla 2.** Glucemias aportadas en segunda visita. En rojo valores fuera de objetivos.

Antes del desayuno (en mg/dl)	Antes del almuerzo (en mg/dl)	Antes de la cena (en mg/dl)	Madrugada (en mg/dl)
139	137	143	53
202	177	186	
138	129	142	
125	130	123	144
132	127	139	
183			

Al observar las glucemias capilares le preguntamos si el día de la hipoglucemia pasó algo que la justificara, lo cual Antonio negó. Quisimos saber si había usado las pautas de corrección que le dimos por escrito y refería que se le había olvidado, pero de madrugada comió algo cuando detectó la hipoglucemia en el glucómetro (hipoglucemia asintomática).

Aprovechamos para preguntar a Charo cómo veía a su padre y ella nos comentó que tras el fallecimiento de su madre (hacía ya 3 meses) estaba más bajo de ánimo y deprimido, salía poco de casa y estaba menos sociable. También tenía más olvidos de lo habitual. Charo había detectado que por las noches su padre comía poco o nada, que lo relacionaba a vivir solo. Él negaba la mayor parte de lo comentado por su hija, restaba importancia, y seguía insistiendo en que se encontraba algo triste pero que era capaz de cuidarse solo. Según su hija no quería reconocer que necesitaba ayuda porque nunca se había sentido vulnerable hasta entonces. Finalmente, con la ayuda de su hija, Antonio nos contó que desde que su esposa falleció no tenía ganas de vivir. Siempre había sido independiente y autónomo en casa, pero vivir sin su mujer se le estaba haciendo muy cuesta arriba.

Le propusimos cambiar a insulina basal añadiendo algún anti-diabético no insulínico (ADNI), habida cuenta de las hipoglucemias que estaba experimentando. Sin embargo, insistía en seguir con la pauta habitual que conocía desde hace años, creía que si cambiaba empeoraría. Tras explicarle las distintas pautas y los distintos tipos de insulina finalmente accedió al cambio con la ayuda de su hija. Preferimos una insulina glargina biosimilar (100 UI/ml), ya que era del mismo tipo de pluma que llevaba años usando y resulta algo más económica que otras insulinas. Realizamos el cambio a 15 UI/d de insulina glargina biosimilar en el almuerzo. Debido a que es un anciano robusto y fuerte con obesidad grado I y a su alto riesgo cardiovascular optamos, además, por añadir un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2).

Tras escuchar a su hija decidimos realizarle un *screening* de fragilidad y demencia en la siguiente cita. Solicitamos TSH, ácido fólico y serología luética y del VIH.

Acudió a la semana de nuevo con su hija. Le pasamos la escala FRAIL como *screening* de fragilidad, con resultado negativo para este síndrome. Se le hetero-administró el Minimental test y el de Pfeiffer que mostraron puntuaciones normales, pero en el rango bajo. Por último, le pasamos la escala de depresión de Yesavage con un resultado indicador de síntomas depresivos.

Aunque en principio los test de *screening* no habían sido diagnósticos de deterioro cognitivo solicitamos TAC de cráneo y derivamos a Neurología ante la sospecha de un posible deterioro cognitivo leve que el test no detectara. Ante la situación de Antonio nos plantemos objetivos glucémicos más laxos (HbA1c: 7,5-8 %; GB: 90-150 mg/dl).

En sucesivas consultas telefónicas subimos dosis de insulina hasta 20 UI. Durante esas semanas llegó la analítica con niveles

de TSH, ácido fólico normales y serologías negativas. Todavía no le había visto el neurólogo ni le se había practicado el TAC. Su hija comentaba que seguía saltándose alguna cena, aunque las GB habían mejorado mucho. También comentaba que iba a intentar convencer a su padre de que se mudase con ellos para estar más acompañado.

### EVOLUCIÓN DEL PACIENTE

Tras 3 meses desde el cambio de pauta, Antonio tenía una HbA1c de 8,3 % con GB en rango. Su hija consiguió que se fuera a vivir con ellos. El TAC de cráneo fue normal y el neurólogo lo catalogó de deterioro cognitivo leve. Acordamos añadir un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) para ajustarnos algo más a objetivos glucémicos.

Actualmente Antonio continúa con olvidos, pero tiene un patrón más regular de comidas, mantiene buenos controles glucémicos con HbA1c en 7,8 %. No ha presentado nuevos episodios hipoglucémicos ni hiperglucemias matutinas.

Tras el caso clínico vamos a tratar una serie de preguntas que pueden resultar interesantes.

### ¿QUÉ ES UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR?

Para definir qué son los medicamentos biosimilares primero es necesario hablar de los medicamentos biológicos. Son medicamentos que contienen un principio activo obtenido a partir de material biológico como fluidos, tejidos humanos o animales, o microorganismos (por ejemplo, la insulina primitiva, que se obtenía de células pancreáticas de cerdos). Cuando estos medicamentos se obtienen a partir de líneas celulares modificadas mediante ingeniería genética hablamos de medicamentos biotecnológicos, como los análogos de insulina o los anticuerpos monoclonales.

Según la Agencia Europea del Medicamento (EMA), un biosimilar es un fármaco biológico que contiene una versión del principio activo del medicamento biológico de referencia. La diferencia entre un fármaco genérico y un biosimilar es que un genérico es una sustancia de síntesis química e idéntica al original, mediante procesos fácilmente reproducibles, mientras que los biosimilares son sustancias complejas sujetas a pequeñas variaciones inevitables en cualquier proceso de producción en el que participen seres vivos, por lo que pueden presentar pequeñas diferencias con el producto de referencia.

Debido a esto, la EMA es más exigente al evaluar un biosimilar que un genérico, exigiendo estudios comparativos preclínicos

y clínicos de eficacia y seguridad respecto al biológico de referencia. También exige un programa de farmacovigilancia posterior a su aprobación<sup>1,2</sup>.

Un estudio encargado por la Asociación Española de Medicamentos Biosimilares en 2020<sup>3</sup> constató que entre el 2009 y el 2019 la introducción progresiva de moléculas biosimilares en el mercado produjo un ahorro en el Sistema Nacional de Salud de 2.306 millones de euros, mientras que el ahorro estimado entre 2020 y 2022 era de 2.856 millones de euros. En cuanto a la insulina glargina biosimilar (Gla-BS), desde 2016, año de su primera introducción, ha generado un ahorro de 110,54 millones de euros, estimándose para el período del 2020 al 2022 en 122,31 millones de euros.

Los fármacos biológicos han supuesto un avance en el tratamiento de múltiples patologías; sin embargo, son medicamentos de gran coste (en el 2013, 8 de los 10 medicamentos que generaron más gastos en Europa fueron biológicos<sup>1</sup>), por lo que la introducción de fármacos biosimilares que demuestren su eficacia y seguridad supone una ayuda para garantizar la sostenibilidad del sistema sanitario.

### ¿QUÉ INSULINAS GLARGINAS BIOSIMILARES HAY COMERCIALIZADAS?

Actualmente existen dos insulinas Gla-BS comercializadas en España.

La primera en obtener la autorización por parte de la EMA fue Abasaglar, de Lilly, en el 2016. Los estudios ELEMENT 1, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), y ELEMENT 2, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), compararon Abasaglar con la insulina de referencia Lantus. Ambas insulinas demostrando similar control glucémico y perfil de seguridad a lo largo de sus 24 semanas de duración<sup>4,5</sup>.

Posteriormente, en el 2019, Semglee de Mylan obtuvo la autorización para su comercialización por parte de la EMA. El estudio INSTRIDE 1 demostró seguridad y similar eficacia a Lantus en pacientes DM1 a lo largo de 52 semanas<sup>6</sup>, mientras que el INSTRIDE 2 valoró estos mismos aspectos en población DM2 a lo largo de 24 semanas, sin hallar diferencias entre ambas moléculas<sup>7</sup>.

En 2017 otra insulina glargina biosimilar, Lusduna, de Merck, fue aprobada por la EMA. No obstante, se retiró la aprobación en el año 2018 debido a desacuerdos entre la farmacéutica y la productora del fármaco que hizo imposible su comercialización.

Recientemente otra glargina biosimilar (Ringlar, del laboratorio ruso Geropharm) ha publicado resultados de seguridad y eficacia en pacientes con DM1. Aunque a fecha de hoy no ha obtenido la autorización por parte de la EMA<sup>8</sup>.

### ¿POR QUÉ CAMBIAR A INSULINA GLARGINA 100 UI BIOSIMILAR?

Nuestro paciente estaba bien controlado hasta hace poco con insulina mixta, solía tener un régimen alimentario bastante regular y hasta la fecha no había tenido que cambiar sensiblemente su dosificación ni utilizar pautas de corrección, con lo que esta resultaba una pauta cómoda para él.

Tras un acontecimiento vital estresante comenzó a variar su patrón alimentario, sobre todo en la cena, siendo la sobre-dosificación previa a esta comida más difícil de constatar por producirse la hipoglucemia de madrugada (cabe recordar que en personas ancianas los síntomas adrenérgicos causados por las hipoglucemias son mucho menores, pasando con frecuencia desapercibidas).

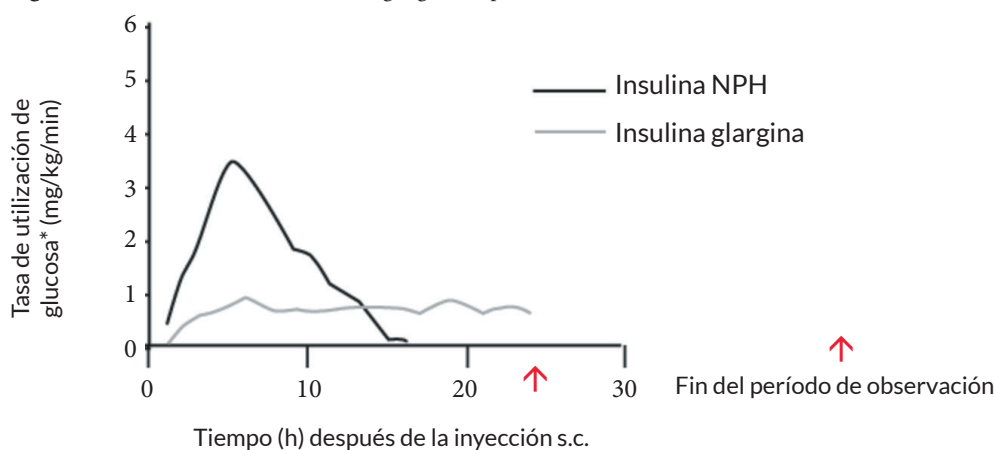
La forma en que se sospechó una posible hipoglucemia nocturna fue al pensar que un posible efecto Somogyi justificara esas hiperglucemias matutinas. Este efecto se produce por la liberación de varias hormonas (somatotropina, cortisol y catecolaminas) con el objeto de revertir esos niveles bajos de glucemia, pero puede llegar a producir que los niveles matutinos de glucemia sean más altos de lo normal debido a un efecto rebote<sup>9</sup>.

Aunque en el caso clínico no se ha mencionado, previamente al cambio de insulina se bajó la dosis nocturna de insulina mixta, al ser el paciente muy reticente al cambio. Sin embargo, esto desembocó en perfiles poco controlados que variaban entre hiperglucemias los días tras una adecuada ingesta en la cena e hipoglucemias los días que no cenaba o cenaba poco. Por este motivo se imponía un cambio de insulina.

Se planteó la pauta más sencilla posible debido al estado anímico del paciente y a un deterioro cognitivo leve que empezaba a ser sintomático. En este sentido se ha demostrado que simplificar una pauta compleja cambiando a otra con insulina basal con o sin ADNIs resulta en un control glucémico similar y menores riesgos de hipoglucemias en el anciano<sup>10</sup>. Tras ser asesorado, el paciente eligió, como insulina basal, un biosimilar de glargina al tener una pluma similar a la que usaba él desde hacía años y además por ser más barata que otras insulinas basales del mercado. Este tipo de insulinas suponen no solo cierto ahorro para el paciente, sino también, como se ha comentado previamente, un uso eficiente de los recursos y una contribución a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud sin que ello suponga una merma en la eficacia y seguridad del producto.

Los análogos de insulina basal, entre ellos glargina 100 UI (Gla-100), han demostrado menor riesgo de hipoglucemias sintomáticas y nocturnas en comparación con NPH<sup>11</sup> debido a que tienen menor variabilidad en su absorción, por lo que reproducen mejor la secreción basal de insulina. Esto es debido a que la insulina glargina está diseñada para tener una baja solubilidad con un pH neutro, pero es completamente soluble

Figura 1. Perfil de actividad de insulina glargina en pacientes DM1.



\*Determinada como la cantidad de glucosa perfundida para mantener niveles plasmáticos de glucosa constantes (valores medios horarios).

s.c.: vía de administración subcutánea.

Fuente: Ficha técnica Abasaglar<sup>12</sup>.

a un pH ácido como el de la solución de la pluma (pH 4). Tras la inyección, la solución ácida se neutraliza formándose micro-precipitados que liberan paulatinamente pequeñas cantidades de insulina<sup>12</sup>; la gráfica con el perfil de actividad de este tipo de insulina en personas con DM1 se puede contemplar en la Figura 1<sup>2</sup>.

A la hora de añadir un ADNI se pensó en un iSGLT-2 con beneficio cardiovascular probado por el alto riesgo cardiovascular del paciente y su obesidad grado I. Además, a diferencia de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (arGLP-1), la pérdida de peso no se produce a expensas de masa magra con lo que su funcionalidad e independencia física no se verá mermada<sup>13</sup>. Aunque todavía hacen falta estudios con iSGLT-2 en pacientes ancianos frágiles, al tratarse Antonio de un anciano robusto y con buena forma física nos pareció una opción razonable. Posteriormente hubo que reforzar el tratamiento con un segundo ADNI, prefiriéndose un iDPP-4 por su perfil de seguridad.

En conclusión, en pacientes ancianos con diabetes mellitus es de vital importancia preguntar por hipoglucemias en cada entrevista (recomendación ADA con evidencia grado B), y si el paciente no está bien controlado siempre se debe sospechar como una de las posibles causas. En este tipo de pacientes siempre se debe tender a simplificar el tratamiento con la intención de evitar hipoglucemias, que resultan en una merma importante de su calidad de vida. Dentro de esta estrategia las insulinas basales biosimilares constituyen una opción segura con menores índices de hipoglucemias comparados con NPH o insulinas mixtas.

### CAMBIO DE DISTINTAS INSULINAS A GLARGINA 100 U

Muchos de nosotros nos habremos encontrado con un caso en el que hayamos tenido que cambiar de insulina y no es tan sencillo como en un principio podría parecer. Con el objetivo de facilitar la práctica clínica diaria damos unas pequeñas recomendaciones a la hora de cambiar entre insulina glargina y el resto de insulinas basales:

- El cambio entre la insulina glargina 100 U de referencia (Lantus®) y sus biosimilares (Abasaglar® y Semglee®) no necesita ajuste de dosis<sup>12</sup>.
- Insulina NPH:
  - NPH a glargina 100 U: si la insulina NPH solo se administra una vez al día el cambio se hará 1 a 1, mismas

dosis. Si por el contrario queremos cambiar de NPH 2 veces al día debemos sumar el total de dosis y restarle un 20-30 % para disminuir el riesgo de hipoglucemias.

- Glargina 100 U a NPH: si el total de dosis de glargina es menor de 30 U puede hacerse un cambio 1 a 1 en una única dosis por la noche. Sin embargo, si es superior a 30 U el cambio será 1 a 1, pero es recomendable dividir la dosis en dos (mañana y noche) para disminuir el riesgo de hipoglucemias<sup>14</sup>.
- Insulina premezcla:
  - Insulina premezcla a glargina 100 U: debe sumarse la fracción de NPH administrada en todo el día y disminuir un 20-30 %. Esa será la dosis de insulina basal. Si además se quiere añadir bolos preprandiales se sumará el total de insulina rápida que se administraba con premezcla y se repartirá entre las tres comidas principales (30-40-30 %, por ejemplo).
  - Glargina 100 U a premezcla: el total de dosis de glargina se dividirá entre un 50-60 % de la misma a administrar antes del desayuno y un 40-50 % antes de la cena<sup>15</sup>.
- Glargina 300 U:
  - Glargina 300 U a glargina 100 U: es recomendable disminuir un 20 % la dosis.
  - Glargina 100 U a glargina 300 U: no es preciso realizar ajustes en la dosis, aunque podrían ser necesarias dosis entre un 10-18 % más altas<sup>16</sup>.
- Insulina degludec:
  - Degludec a glargina 100 U: no es preciso ajustar la dosis.
  - Glargina 100 U a degludec: según su ficha técnica, no es preciso ajuste de dosis<sup>17</sup>. Sin embargo, en algunos estudios ha sido preciso descender la dosis un 11 %<sup>18</sup>.
- Insulina detemir:
  - Detemir a glargina 100 U: si solo se administraba la insulina Detemir una vez al día, no sería necesario ajuste posológico. En algunas ocasiones es necesario administrar dos dosis de insulina detemir para cubrir las necesidades durante 24 h. En este caso, se recomienda administrar un 20 % menos del total de la insulina.
  - Glargina 100 U a detemir: no es preciso realizar ajuste de dosis<sup>14</sup>.

Es importante recordar que son pautas orientativas iniciales, posteriormente habrá que hacer control estrecho de glucemias los primeros días, titulando la dosis de la insulina cada 3-4 días.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Cumplido D, Asensio-Ostos C. Fármacos biológicos y biosimilares: aclarando conceptos. *Aten Primaria*. 2018;50:323-324.
2. Guía de medicamentos biosimilares para médicos 2017. BioSIM-Asociación Española de Biosimilares. Disponible en: <https://www.biosim.es/guia/guia-de-medicamentos-biosimilares-paramedicos/> [Consultado el 30 de junio de 2022].
3. Análisis de impacto presupuestario de los medicamentos biosimilares en el Sistema Nacional de Salud de España (2009-2022). 2020. BioSIM-Asociación Española de Biosimilares. Disponible en: <https://www.biosim.es/informes/analisis-de-impacto-presupuestario-de-los-medicamentos-biosimilares-en-el-sistema-nacional-de-salud-de-espana-2009-2022/> [Consultado el 30 de junio de 2022].
4. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, Zielonka JS, et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:726-733.
5. Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, Ilag LL, Pollom RK, Zielonka JS, et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:734-741.
6. Blevins TC, Barve A, Sun B, Ankersen M. Efficacy and safety of MYL-1501D vs. insulin glargine in patients with type 1 diabetes after 52 weeks: Results of the INSTRIDE 1 phase III study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1944-1950.
7. Blevins TC, Barve A, Sun B, Raiter Y, Aubonnet P, Muniz R, et al. Efficacy and safety of MYL-1501D versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes after 24 weeks: Results of the phase III INSTRIDE 2 study. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:129-135.
8. Karonova TL, Mosikian AA; Mayorov AY, Makarenko IE, Zyangirova ST, Afonkina OA, et al. Safety and efficacy of GP40061 compared with originator insulin glargine (Lantus®): a randomized open-label clinical trial. *J Comp Eff Res* 2020;9:263-273.
9. Situaciones especiales. En: Gómez-Ramón O, Sanz-Vela N, Álvarez-Hermida A, García-Soidán J, editores. *Abordaje integral del paciente con DM2 en enfermería y medicina*. Fundación RedGDPS 2021. p. 138-139. Disponible en: <https://www.redgdps.org/abordaje-integral-del-paciente-con-dm2/>
10. Munshi MN, Slyne C, Segal AR, Saul N, Lyons C, Weinger K. Simplification of insulin regimen in older adults and risk of hypoglycemia. *JAMA Intern Med* 2016;176:1023-6.
11. Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Patient-level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100 U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;124(Suppl. C):57-65.
12. Ficha técnica Abasaglar 100 unidades/ml kwikpen solución inyectable pluma precargada. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114944012/FT\\_114944012.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114944012/FT_114944012.html) [Consultado el 26 de junio de 2022].
13. Cintra R, Moura FA, Carvalho LSF, Barreto J, Tambascia M, Pecoits-Filho R, et al. Inhibition of the sodium-glucose co-transporter 2 in the elderly: clinical and mechanistic insights into safety and efficacy. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2019;65:70-86.
14. Anderson SL, Trujillo JM, Anderson JE, Tanenberg RJ. Switching basal insulins in type 2 diabetes: practical recommendations for health care providers. *Postgrad Med*. 2018;130:229-238.
15. Ezkurra-Loiola P, Piera-Carbonell A. Intensificación del tratamiento con insulina. Transición de pautas. *Diabetes Practica*. 2022;13(Suplem 2):13-18.
16. Ficha técnica Toujeo 300 unidades/ml SoloStar solución inyectable en pluma precargada [Consultado el 30 Jun 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/100133034/FT\\_100133034.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/100133034/FT_100133034.html)
17. Ficha técnica Tresiba 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112807004/FT\\_112807004.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112807004/FT_112807004.html) [Consultado el 7 de julio de 2022].
18. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive 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.