

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE INSULINA ASPÁRTICA MÁS RÁPIDA (FIASP®)

MARÍA C. FAINGOLD¹, CECILIA LUQUEZ², ALEJANDRA OVIEDO³,
FÉLIX PUCHULU⁴, MATÍAS RE⁵

¹Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Buenos Aires, ²Centro Médico Privado San Vicente Diabetes, Córdoba, ³Servicio Nutrición y Diabetes, Hospital Santojanni, CENU DIAB, Buenos Aires, ⁴Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, ⁵Hospital Interzonal Especializado de Agudos y Crónicos San Juan de Dios, La Plata, Buenos Aires, Argentina

Resumen La insulina aspártica de acción rápida es una formulación más rápida de la insulina aspártica convencional, a la que se adicionan nicotinamida y L-arginina para lograr una absorción más rápida en el tejido celular subcutáneo. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos demostraron un desplazamiento de las curvas de concentración sérica de insulina/tiempo hacia la izquierda en comparación con la formulación convencional. Su perfil de eficacia se destaca en términos del control de la glucemia posprandial temprana. Además, la insulina aspártica de acción rápida aporta flexibilidad al tratamiento, ya que puede aplicarse al momento de la comida, inmediatamente antes o hasta 20 minutos después, lo que constituye una ventaja en cuanto a calidad de vida en los pacientes con diabetes en tratamiento con insulina prandial, especialmente en poblaciones como los niños, las embarazadas o los ancianos. El patrón de seguridad y tolerabilidad es comparable al de la insulina aspártica convencional.

Palabras clave: insulina aspártica, farmacocinética, farmacodinamia, glucemia posprandial

Abstract *Pharmacological and clinical characteristics of Insulin Faster Aspart (Fiasp®)*

Fast acting aspart insulin is a faster-acting formulation of aspart insulin, having nicotinamide and L-arginine added to the molecule, in order to achieve a faster absorption through the subcutaneous cellular tissue. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies showed a left-shifted mean serum concentration–time profile compared to the conventional formulation. Its efficacy profile is highlighted in terms of early postprandial glycemic control. In addition, fast acting aspart insulin allows a more flexible treatment schedule, as it may be administered at mealtime, immediately before or up to 20 minutes after; this schedule represents an advantage regarding quality of life in patients with diabetes treated with prandial insulin, especially in populations such as children, pregnant women or elderly subjects. The safety and tolerability profiles are comparable to conventional aspart insulin.

Key words: aspart insulin, pharmacokinetics, pharmacodynamics, posprandial glycemia

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- Los análogos rápidos de la insulina han mejorado el control glucémico y las excursiones de la glucemia posprandial en los pacientes con diabetes mellitus; no obstante, persisten necesidades insatisfechas en términos de la farmacocinética, la farmacodinamia y la repercusión sobre la calidad de vida.

Contribución del artículo

- La insulina aspártica de acción rápida es una nueva formulación que se caracteriza por una absorción inicial más rápida, un mejor control de la glucemia posprandial (a la hora) y mayor flexibilidad de la dosificación, manteniendo el perfil de seguridad de la insulina aspártica con mínimos cambios en la HbA_{1c}.

El descubrimiento de la insulina en 1921 determinó que muchas personas que inicialmente no tenían expectativa de sobrevivir por el diagnóstico de diabetes pudieran salvar sus vidas. Sin embargo, esa primera insulina fue solo el comienzo de un camino que aún no finaliza, y que continuamente se va superando.

Al buscar el reemplazo de la insulina endógena a través de su administración por vía exógena, se evidenciaron obstáculos tales como la necesidad de múltiples inyecciones diarias, la aparición de hipoglucemias y la dificultad de lograr un adecuado control glucémico. Esto impulsó a la ciencia a mejorar el perfil de acción tanto de las insulinas basales como de las insulinas prandiales, con el fin de reproducir la respuesta fisiológica del organismo sano.

En el caso de las insulinas prandiales, la ingeniería genética y los cambios en la posición de algunos aminoácidos marcaron un hito con el advenimiento de los análogos rápidos, logrando así un comienzo y finalización de acción más rápido que el de la insulina regular humana, mejorando el control glucémico y reduciendo las excursiones de la glucemia posprandial (GPP) en comparación a la insulina humana regular¹, pero aún existen necesidades insatisfechas² no solo en términos de farmacocinética y farmacodinamia, sino también en aspectos de gran impacto sobre la calidad de vida de la persona con diabetes.

La insulina aspártica de acción rápida (Asp-AR) es una formulación modificada de la insulina aspártica convencional (Asp) que se caracteriza por un inicio de acción aún más rápido, con resultados comparables sobre la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), pero con optimización del control de la GPP temprana².

El objetivo del presente artículo es la revisión narrativa de la bibliografía disponible acerca de las propiedades farmacológicas, la eficacia, la seguridad y los aspectos prácticos de la utilización de esta nueva formulación de Asp-AR.

Farmacología

Estructura molecular

La insulina Asp-AR es insulina aspártica en una nueva formulación. La Asp es un análogo prandial de insulina, desarrollado sobre la base estructural de la insulina humana, en donde el aminoácido prolina ha sido sustituido por el ácido aspártico en posición B28. Este cambio reduce la asociación entre los monómeros de insulina facilitando su rápida absorción luego de la inyección en el tejido celular subcutáneo³.

En comparación con la Asp convencional, la Asp-AR incluye como excipientes a la nicotinamida, que aumenta la disponibilidad temprana de monómeros, aumentando su velocidad de absorción, así como un residuo de L-arginina, con la meta de estabilizar la formulación⁴. Ambos excipientes son considerados ingredientes inactivos para la elaboración de productos farmacéuticos, incluso en concentraciones mayores a las presentes en la molécula de Asp-AR. La formulación resultante se caracteriza por un incremento temprano en la absorción y una mayor rapidez en el descenso de la glucemia, otorgándole un perfil de acción más fisiológico, con el fin de mejorar las excursiones de la GPP⁵.

Farmacocinética

En un análisis *post hoc* de los datos de 6 estudios en fase I que incluyeron 218 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 (DT1), se evidenció un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de concentración de insulina-tiempo del perfil farmacocinético para Asp-AR vs la Asp convencional. Asp-AR se asoció con una duplicación de la velocidad del tiempo de aparición (definido como el periodo transcurrido entre la aplicación y la detección de nivel de Asp correspondientes al valor mínimo de 10 pg/ml) y de la exposición temprana a la insulina, en comparación con la Asp convencional, presentando además una finalización a la exposición también más temprana⁶ (Tabla 1).

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DT2) se observó un comportamiento similar, con una exposición temprana un 89% mayor dentro de los primeros 30 minutos de aplicación, en comparación con Asp convencional⁷.

La exposición total estimada mediante el área bajo la curva, así como la concentración máxima ($C_{MÁX}$), no difirieron en los modelos farmacocinéticos al comparar la Asp-AR con la formulación convencional en los pacientes con DT1⁶. En el caso de los sujetos con DT2, la exposición total fue similar para ambas formulaciones (cociente entre los tratamientos: 0.99, intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.94-1.04; $p = 0.646$), mientras que la $C_{MÁX}$

resultó levemente superior para la administración de Asp-AR (cociente entre tratamientos: 1.13; IC95%: 1.02-1.24; $p = 0.018$)⁶ (Fig. 1).

La biodisponibilidad absoluta de Asp-AR es cercana al 80%, independientemente del sitio donde sea aplicada (abdomen, muslo o miembro superior)⁶ (Fig. 2). No obstante, la exposición precoz y la $C_{MÁX}$ resultan leve-

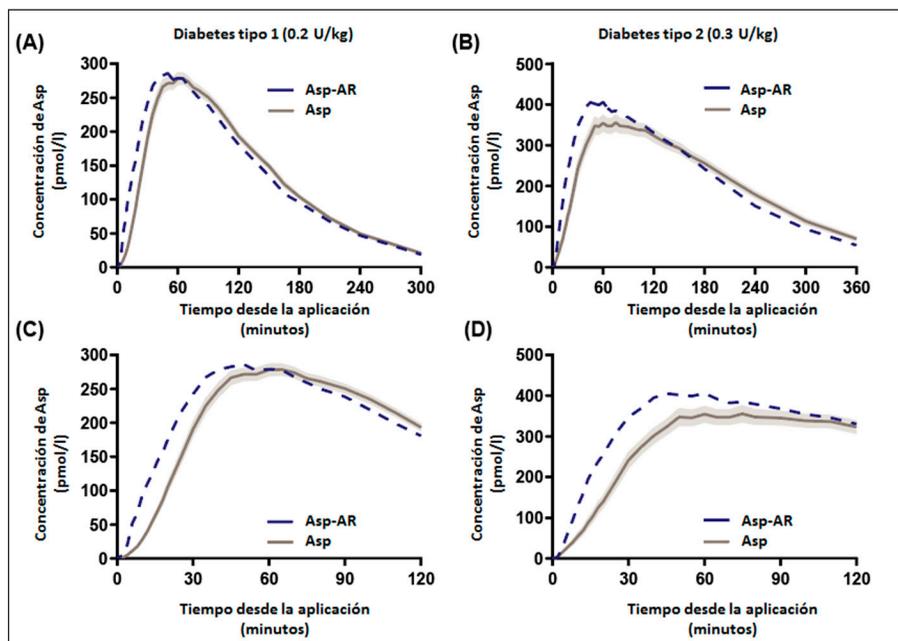
mente inferiores cuando se aplica en el muslo, en forma semejante a lo informado para la insulina regular o los análogos de acción rápida. Dado que ambos parámetros farmacocinéticos son relevantes para un mejor control de la GPP, la inyección subcutánea abdominal podría considerarse más adecuada en el marco de los esquemas de administración prandial⁶.

TABLA 1.– Diferencia en la exposición a Asp-AR y Asp en el tiempo luego de una dosis subcutánea de 0.2 U/kg en pacientes con DM1 y 0.3 U/kg en pacientes con DM2

Parámetro	Tipo de DM	LS Media (minutos)		Diferencia entre tratamientos	Valor de p
		Asp-AR	Asp		
Comienzo de aparición	Tipo 1	4.1	8.9	-4.9 (-5.3;-4.4)	< 0.001
	Tipo 2	3.3	4.4	-1.2 (-1.8;-0.5)	0.001
Tiempo al 50% de la concentración máxima temprana	Tipo 1	22.6	32.1	-9.5 (-10.7;-8.3)	< 0.001
	Tipo 2	19.3	27.9	-8.5 (-10.8;-6.3)	< 0.001
Tiempo a la concentración máxima	Tipo 1	62.4	69.8	-7.3 (-11.1;-3.6)	< 0.001
	Tipo 2	70.0	86.9	-16.9 (-27.9;-5.9)	0.003
Tiempo al 50% de la concentración máxima tardía	Tipo 1	149.1	161.3	-12.2 (-17.9;-6.5)	< 0.001
	Tipo 2	201.4	237.8	-36.4 (-55.3;-17.6)	< 0.001

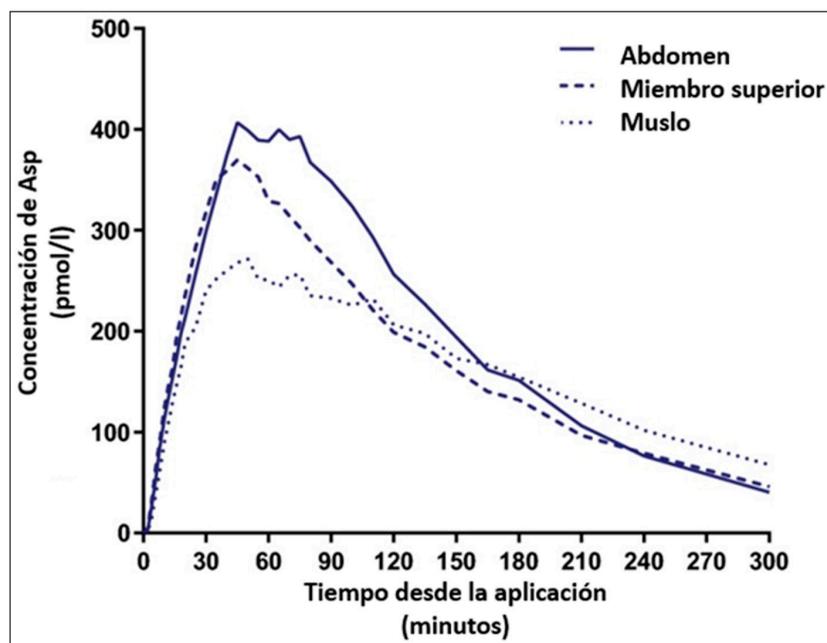
DM: diabetes mellitus. LS Media: media de mínimos cuadrados (Adaptado y modificado de Ref. 6 y 7)

Fig. 1.– Comparación de los perfiles farmacocinéticos de Asp y Asp-AR luego de una dosis subcutánea de 0.2 U/Kg en DT1 (A y C) y 0.3 U/Kg en DT2 (B y D) en una media de 5 h (A), 6 h (B) o 2 h (C y D).



(Adaptado y modificado de referencias 6 y 7)

Fig. 2.— Curva de concentración-tiempo en función del sitio de aplicación en individuos sanos



(Adaptada y modificada de referencia 6)

Farmacodinamia

La farmacodinamia de la administración subcutánea de Asp-AR resultó de un análisis combinado de datos de 3 estudios de *clamp* de glucosa en 119 adultos con DT1 y de un ensayo similar con 61 pacientes con DT2⁶. En concordancia con el perfil farmacocinético, en los pacientes con DT1 el comienzo de acción de Asp-AR fue 5 minutos más temprano que el observado con Asp convencional (definido como el tiempo transcurrido entre la administración y un descenso de al menos 0.3 mmol/litro durante el procedimiento de *clamp*), alcanzando un efecto hipoglucemiante 74% mayor dentro de los primeros 30 minutos desde su aplicación. El tiempo para alcanzar el 50% de la tasa máxima de infusión de glucosa también fue menor con Asp-AR⁶. En pacientes con DT2, el inicio de acción fue 8.9 min más precoz para Asp-AR y el efecto hipoglucemiante dentro de los primeros 30 minutos fue 147% mayor que con Asp convencional⁶.

El efecto hipoglucemiante total (estimado mediante el área bajo la curva de la tasa de infusión de glucosa) y máximo fueron comparables entre Asp-AR y Asp convencional en dosis similares, tanto en los pacientes con DT1 como con DT2^{6,7}. La duplicación de la dosis en los pacientes con DT1 (0.1 a 0.2 U/kg) se correlacionó con un incremento proporcional del área bajo la curva, mientras que el aumento de 0.2 a 0.4 U/kg se asoció con un incremento del área bajo la curva del 73%⁸. Esta diferencia, observada tanto para Asp como para Asp-AR,

se atribuye a la saturación de la disponibilidad de glucosa estimulada por la insulina en los modelos de *clamp*. Este patrón no parece tener repercusiones sobre la práctica clínica, debido a que la titulación individual de la dosis de este fármaco corresponde al segmento lineal de la curva sigmoidea que caracteriza a la curva de dosis-respuesta para este tratamiento⁸.

Eficacia

HbA_{1c}

En el estudio ONSET-1, tanto en la administración prandial de Asp-AR (0 a 2 minutos antes de la comida) como posprandial (20 minutos después del inicio de la misma) en un esquema basal-bolo con insulina detemir, se demostró no inferioridad en el control de HbA_{1c} en comparación con la Asp convencional administrada de forma prandial en pacientes con DT1 (diferencia estimada de HbA_{1c} utilizando Asp-AR prandial: -0.15%; IC95%: -0.23 a -0.07; y Asp-AR posprandial: 0.04%; IC95%: -0.04 a 0.12). La Asp-AR administrada en forma prandial redujo la HbA_{1c} de manera estadísticamente significativa vs. la Asp convencional (p = 0.0003), aunque esta superioridad no pudo ser confirmada dadas las características del análisis⁹. De manera similar, en el estudio ONSET-8, en pacientes con DT1 en esquema basal-bolo con insulina degludec como basal, los participantes fueron aleatoriza-

dos para recibir Asp-AR prandial (n = 342), Asp prandial (n = 342) o Asp-AR posprandial (n = 341). Ambas modalidades de indicación de Asp-AR brindaron un control glucémico efectivo, demostrándose la no inferioridad en términos de la HbA_{1c} vs. Asp convencional prandial¹⁰.

Los estudios ONSET-2 y ONSET-9 se realizaron en pacientes con DT2, en régimen basal-bolo. En ellos se asoció Asp-AR prandial y Asp convencional prandial con insulina glargina U100 y metformina, e insulina degludec, respectivamente. Ambos estudios demostraron la no inferioridad de Asp-AR prandial vs Asp en la reducción de la HbA_{1c} (ONSET-2: diferencia estimada -0.02 % [IC95%: -0.15 a 0.10]; ONSET-9: diferencia estimada: -0.04% [IC95%: -0.11 a 0.03])^{11,12}. El estudio ONSET-3 comparó un régimen basal-bolo con Asp-AR vs un régimen únicamente basal en pacientes con DT2. La Asp-AR se asoció con un control de la HbA_{1c} significativamente superior al descrito para la terapia basal, con una reducción de la HbA_{1c} de 7.9 % a 6.8 % en la rama basal-bolo y de 7.9% a 7.7 % en la rama basal (diferencia estimada: -0.94%; IC95%: -1.17 a -0.72)¹³.

En un metaanálisis de estudios controlados y aleatorizados Asp AR se asoció con una mejoría pequeña pero significativa de la HbA_{1c} comparada con Asp convencional (MD: -0.06%, 95% CI: -0.10, -0.02, p = 0.005). Esta significancia estadística se demostró únicamente en el análisis del subgrupo de pacientes con DM1 (MD: -0.08%, 95% CI: -0.14, -0.02, p = 0.005)¹⁸.

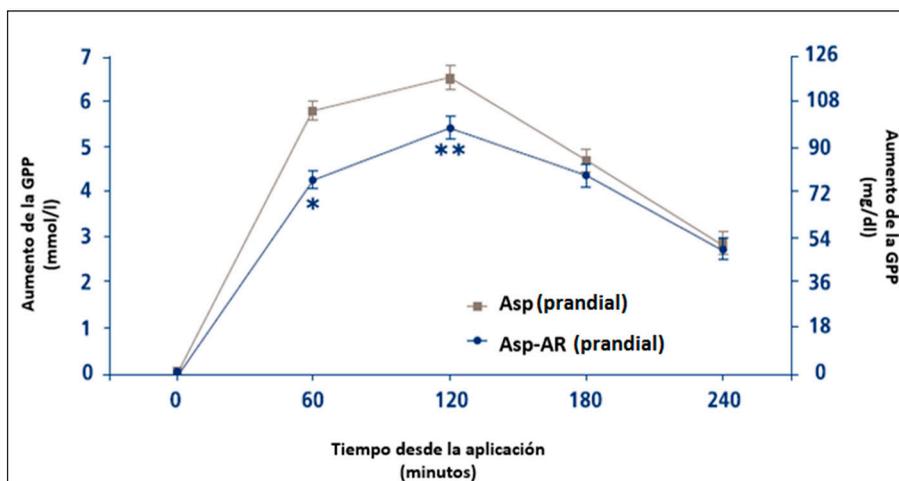
El adecuado control glucémico se observó también en el marco de la administración mediante un infusor

continuo de insulina subcutáneo (CSII), por sus siglas en inglés), el cual representa un patrón semejante a la secreción fisiológica de insulina en individuos sin diabetes. En el estudio ONSET-5, de diseño doble ciego, se aleatorizó a un grupo de pacientes con DT1 para recibir tratamiento con Asp-AR (n = 236) o Asp convencional (n = 236) mediante CSII. La reducción de la HbA_{1c} fue similar en ambos grupos a las 16 semanas de tratamiento con una diferencia estimada de 0.09 % (IC95%: 0.01 a 0.17; p < 0.001), confirmando la no inferioridad de Asp-AR¹⁴.

Glucemia posprandial

El adecuado control de la GPP es indispensable para alcanzar las metas recomendadas de HbA_{1c}, al tiempo que limitar las excursiones de este parámetro se considera uno de los aspectos más desafiantes del control glucémico^{10,15}. En el estudio ONSET-1, en el que participaron pacientes con DT1, la administración prandial de Asp-AR fue significativamente más efectiva para reducir la excursión de la GPP en la primera hora luego de la ingesta de un alimento con una carga estandarizada de hidratos de carbono, en comparación con Asp convencional, con una diferencia estimada de tratamiento (ETD, por su sigla en inglés) de -21.21 mg/dl; (IC95%: -29.65 a -12.77; p < 0.0001). Además, la Asp-AR prandial disminuyó la excursión de la GPP a las 2 horas (ETD: -12.01 mg/dl; IC95%: -23.33 a -0.70; p = 0.0375) con respecto a la Asp convencional (Fig. 3)⁹. En el estudio ONSET-8, en pacientes con DT1,

Fig. 3.- Aumento de la GPP a la semana 26 con esquemas de administración prandial. (*) p < 0.0001; (**) p = 0.0375. Este gráfico se desprende del estudio ONSET 1 de 26 semanas. La reducción significativa de la GPP con Asp-AR a las 2 horas no se reproduce de manera sistemática en todos los estudios del programa ONSET.



(Adaptada y modificada de referencia 6)

se observó la misma tendencia en la excursión de la GPP a la hora con la ingesta de un alimento con una carga estandarizada de hidratos de carbono (ETD: -16.2 mg/dl (IC95%: -24.5 a -8.1)¹⁰.

En los pacientes con DT2 inadecuadamente controlados con insulina basal y antidiabéticos orales, la indicación de Asp-AR en el estudio ONSET-2 mejoró significativamente los niveles de GPP a la hora de la administración tras un test estandarizado de alimentación en comparación con el uso de Asp convencional (diferencia en la excursión glucémica: -10.63 mg/dl; IC95%: -19.56 a -1.69 mg/dl; $p = 0.0198$). El efecto sobre la GPP a las 2 horas fue similar para ambas insulinas sin alcanzar significación estadística¹¹. Los pacientes con DT2 bajo un régimen basal-bolo que fueron aleatorizados a Asp-AR prandial en el estudio ONSET-9 también presentaron un mejor control de la GPP a la hora en comparación con el grupo que recibió Asp convencional, tras un test estandarizado de alimentos (ETD: -7.23 mg/dl; IC95%: -11.92 a -2.55 ; $p = 0.001$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la GPP a las 2 horas¹².

En el marco de su administración mediante una CSII en pacientes con DT1, se demostró una disminución de la GPP luego de una hora tras un test estandarizado de alimentación, en comparación con la Asp convencional (ETD: -16.4 mg/dl, IC95%: -25.7 a -7.0 ; $p = 0.001$), con una reducción también significativa a los 30 minutos y a las 2 horas¹⁴.

Tiempo en rango

En dos estudios de la vida real se evaluaron los cambios de las métricas del monitoreo continuo de glucosa en pacientes con DT1, luego de cambiar desde otra insulina prandial a Asp-AR. El estudio GOBOLUS, realizado en Alemania, demostró un aumento del tiempo en rango esperado de glucemias (TIR, por sus siglas en inglés) equivalente a 46.1 minutos por día luego de 24 semanas de tratamiento, asociado a una reducción del tiempo por arriba del rango, sin observarse cambios en el tiempo por debajo del rango de glucemias¹⁶. Otro estudio, de origen belga, obtuvo resultados similares, con un aumento del TIR equivalente a 75 min/día a los 12 meses de tratamiento, con un descenso tanto del tiempo por arriba como por debajo del rango esperado de glucemias en pacientes en tratamiento con múltiples dosis de insulina. El coeficiente de variación (CV) se redujo significativamente en este grupo de pacientes, logrando un mayor número de pacientes con $CV < 36\%$ ($p = 0.013$)¹⁷.

Seguridad

Tanto en pacientes con DT1 como en pacientes con DT2, la tasa de variación del peso corporal fue comparable para Asp convencional y Asp-AR^{10,11}.

En el estudio ONSET-1 (pacientes con DT1), la incidencia de episodios de hipoglucemia fue similar entre los pacientes que recibieron Asp o Asp-AR⁹. En los participantes con DT2 que formaron parte del estudio ONSET-2, se describieron tasas comparables de hipoglucemia grave confirmada por determinación de glucosa en sangre para ambas estrategias, si bien la proporción de hipoglucemias posprandiales durante las 2 primeras horas fue mayor para Asp-AR¹¹. Esta diferencia es atribuible al perfil farmacocinético de Asp-AR y su mayor efecto temprano sobre los niveles de GPP; una acción similar había sido descrita con anterioridad al comparar a la Asp con las insulinas regulares¹¹. El estudio ONSET-9, realizado en pacientes con DT2 con control subóptimo en tratamiento con régimen basal bolo, demostró menores tasas de hipoglucemia grave o confirmada total, diurna y nocturna con Asp-AR vs. Asp convencional, consiguiendo un control metabólico similar¹².

En concordancia, en un metanálisis en el que se incluyeron datos de 5 estudios controlados y aleatorizados con pacientes con DT1 ($n = 1963$) y DT2 ($n = 1780$) se informó que la proporción de episodios de hipoglucemia posprandial precoz era mayor entre los usuarios de Asp-AR, en comparación con la formulación convencional de Asp. Sin embargo, la prevalencia de episodios de hipoglucemia nocturna y de eventos de hipoglucemia en general no difirió entre ambos tratamientos¹⁸.

En el estudio ONSET 3, donde se comparó un régimen de tratamiento basal bolo con Asp AR con un régimen únicamente basal, se observó un incremento en la frecuencia de hipoglucemias totales (cociente de tasas: 8.24; IC95%: 4.93-13.76; $p < 0.0001$) y graves (cociente de tasas: 8.89; IC95%: 0.27 - 292.97; $p = 0.22$)¹³, así como en el peso corporal ($+1.66$ kg; IC95%: 0.89 - 2.43; $P < .0001$) en el grupo que recibía un régimen basal bolo¹³.

Con respecto al perfil de eventos adversos, no hubo diferencias significativas entre ambas insulinas, incluyendo reacciones en el sitio de inyección y reacciones alérgicas, cambios en el examen físico, signos vitales, laboratorio de seguridad, electrocardiograma y fondo de ojo¹⁸.

Asp-AR está aprobada para uso en embarazo en base a los datos de dos estudios clínicos aleatorizados y controlados realizados con insulina aspártica (322 + 27 embarazos expuestos) que no indican ningún efecto adverso de la insulina aspártica sobre el embarazo o la salud del feto/recién nacido en comparación con la insulina humana soluble^{19,22}. Por otro lado la nicotinamida (excipiente agregado a la molécula de Asp-AR) demostró no presentar efectos teratogénicos²³.

Aspectos prácticos

Asp-AR es una insulina Asp en una nueva formulación, que le confiere una absorción inicial más rápida, logrando

así un mejor control de la GPP, con un perfil de seguridad comparable y mayor flexibilidad de dosificación a la hora de las comidas (<https://www.novonordisk.com.ar/content/dam/nncorp/ar/es/prospects/profesionales/fiasp/fiaspprof.pdf>).

Al igual que Asp convencional, está indicada para el tratamiento de pacientes con DT1 y DT2 a partir del año de edad y puede ser utilizada en embarazadas y durante la lactancia.

Asp-AR también puede ser utilizada en CSII, ya que la ventaja del inicio más precoz reduce el tiempo de retraso entre la infusión y el descenso de la glucemia. Esto se traduce en una mayor flexibilidad en el ajuste de ambas tasas, bolo y basal²⁰.

El efecto hipoglucemiante con Asp-AR fue dos veces mayor dentro de los primeros 30 minutos, por lo que su uso en terapia optimizada de múltiples inyecciones o en bomba de insulina imita de una manera más cercana al perfil de acción de la insulina endógena²⁰.

En los pacientes con compromiso de la función renal y hepática no hubo alteraciones del perfil farmacocinético con insulina Asp. Considerando que se trata de la misma molécula, y que la principal vía de depuración de la insulina es a través de la unión a sus receptores, se puede inferir que los resultados de Asp son transferibles a Asp-AR⁹.

La dosis total de insulina está determinada por los requerimientos individuales de cada paciente, que normalmente son entre 0.4 y 1 UI/kg/día. El 50-70% de la insulina diaria total puede ser cubierta por una insulina de acción rápida y se debe dividir entre las comidas en función de la cantidad y composición de las mismas, mientras que el resto debe ser cubierta por una insulina de acción intermedia o prolongada²⁴. En pacientes con DT2, la dosis inicial sugerida es de 4 unidades en una o más comidas, preferentemente iniciando en la comida principal. El cambio desde otra insulina prandial a Asp-AR es muy simple ya que la relación es de 1U a 1U.

En la práctica, Asp-AR puede ser utilizada con cierta flexibilidad. Idealmente está indicada con el inicio de la comida o inmediatamente antes; sin embargo, puede ser aplicada hasta 20 minutos luego de iniciada la comida en el caso de ser necesario. El dispositivo de aplicación es de características similares a insulina Asp con dosis precisas de 1 a 80 UI.

Con respecto a las reacciones adversas, Asp-AR comparte con el resto de las insulinas el riesgo de hipoglucemia, reacciones alérgicas y lipodistrofias.

Las condiciones de conservación son las mismas que las de cualquier insulina.

Discusión

Asp-AR es una formulación más rápida de Asp convencional, a la que se adicionan nicotinamida y L-arginina para lograr una absorción más rápida en el tejido celular subcutáneo luego de su aplicación. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos demostraron un desplazamiento de las curvas concentración-tiempo de Asp-AR hacia la izquierda en comparación con Asp convencional. Su perfil de eficacia se destaca en especial en términos del control de la GPP temprana, un objetivo difícil de alcanzar, dentro de las metas de control glucémico, particularmente luego de la hora de la ingesta, pero sin diferencias significativas en la GPP a las 2 horas ni en la HbA_{1c}. El patrón de seguridad y tolerabilidad resulta comparable al descrito para la Asp convencional. Por otro lado, Asp-AR aporta flexibilidad al tratamiento, pudiendo ser aplicada en el momento de la comida, o inmediatamente antes, y hasta 20 minutos después de su inicio en caso de ser necesario¹⁹. Esto puede resultar especialmente útil en algunos casos, como en los niños o los adultos mayores, en quienes es difícil predecir el volumen de la ingesta, o en aquellos casos en los cuales no resulta fácil calcular el horario o la composición de la comida por causas laborales o sociales, así como en las pacientes embarazadas que cursan episodios de náuseas, entre otros.

De acuerdo con una encuesta internacional dirigida a médicos generalistas y diabetólogos en relación con la experiencia y la satisfacción con el tratamiento con Asp-AR en la que participaron 191 profesionales, los principales factores que motivaron la indicación del tratamiento fueron: su mecanismo de acción más rápido, el mejor control de la GPP y la flexibilidad en la dosificación²¹. Estas preferencias de los profesionales de la salud se relacionan con las características farmacológicas de la Asp-AR. Por otro lado, el 90% de los médicos coincidieron en que el inicio de acción más rápido es el principal aspecto diferencial de Asp-AR comparada con otras insulinas prandiales, seguido por la flexibilidad en el momento de la aplicación²¹.

Esto es, sin duda, un aspecto a tener en cuenta cuando se busca mejorar la calidad de vida de los pacientes. La opción de la dosificación posterior a la comida contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes sin empeorar el control glucémico, como demostró el programa ONSET en los pacientes aleatorizados a dosificar Asp-AR post-comida^{9, 10}.

Agradecimientos: Los autores expresan su agradecimiento al equipo de Agencia Médica, por su colaboración en la preparación y edición del manuscrito.

El apoyo editorial fue financiado por Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

Conflicto de intereses: Matías Re: Orador: Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, Boehringer, Abbot, Servier y Raffo

Cristina Faingold: Oradora: Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, Lilly. *Advisory Board:* Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca. Investigador: Novo Nordisk, Sanofi

Cecilia Luquez: Oradora: Novo Nordisk, AstraZeneca. Investigador: Novo Nordisk, AstraZeneca, Lilly. Ha participado del estudio ONSET 3

Alejandra Oviedo: Orador: Novo Nordisk. Investigador: Lilly y Novo Nordisk. Ha participado del estudio ONSET 9

Félix Puchulu: Orador: AstraZeneca, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi. *Advisory Board:* Novo Nordisk

Bibliografía

- Hermansen K, Bohl M, Schioldan AG. Insulin aspart in the management of diabetes mellitus: 15 years of clinical experience. *Drugs* 2016; 76: 41-74.
- Evans M, Wilkinson M, Giannopolou A. Fast-acting insulin aspart: the rationale for a new mealtime insulin. *Diabetes Ther* 2019; 10: 1793-800.
- Reynolds NA, Wagstaff AJ. Insulin aspart: a review of its use in the management of type 1 or 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004; 64: 1957-74.
- Kildegaard J, Buckley S, Nielsen R, et al. Elucidating the mechanism of absorption of fast-acting insulin aspart: the role of niacinamide. *Pharm Res* 2019; 36: 49.
- Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, Adrian CL, Nosek L, Haahr H. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 682-8.
- Haahr H, Heise T. Fast-acting Insulin aspart: a review of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and the clinical consequences. *Clin Pharmacokinet* 2020; 59:155-72.
- Pieber TR, Svehlikova E, Brunner M, Halberg IB, Due Thomsen KM, Haahr H. Fast-acting insulin aspart in people with type 2 diabetes: earlier onset and greater initial exposure and glucose-lowering effect compared with insulin aspart. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 2068-75.
- Heise T, Stender-Petersen K, Hövelmann U, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of faster-acting insulin aspart versus insulin aspart across a clinically relevant dose range in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 649-60.
- Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: Results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (Onset 1). *Diabetes Care* 2017; 40: 943-50.
- Buse JB, Carlson AL, Komatsu M, et al. Fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: efficacy and safety from a randomized double-blind trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2885-93.
- Bowering K, Case C, Harvey J, et al. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: the onset 2 trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 951-7.
- Lane W, Favaro E, Rathor N, et al. A Randomized trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting Insulin aspart compared with insulin aspart, both in combination with insulin degludec with or without metformin, in adults with type 2 diabetes (ONSET 9). *Diabetes Care* 2020; 43: 1710-6.
- Rodbard HW, Tripathy D, Vidrio Velázquez M, Demissie M, Tamer SC, Piletič M. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (Onset 3). *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1389-96.
- Klonoff DC, Evans ML, Lane W, et al. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (Onset 5). *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 961-7.
- Luijff YM, van Bon AC, Hoekstra JB, Devries JH. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 2152-5.
- Danne T, Schweitzer M, Keuthage W, et al. Impact of fast-acting insulin aspart on glycemic control in patients with type 1 diabetes using intermittent-scanning continuous glucose monitoring within a real-world setting: The GoBolus study. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23: 203-12.
- Billion L, Charleer S, Verbraeken L, et al. Glucose control using fast-acting insulin aspart in a real-world setting: a 1-year, two-centre study in people with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 2716-27.
- Pal R, Banerjee M, Bhadada SK. Glycaemic efficacy and safety of mealtime faster-acting insulin aspart administered by injection as compared to insulin aspart in people with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* 2021; 38: e14515 doi: 10.1111/dme.14515.
- Mathiesen E, Kinsley B, Amiel S et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 2007; 04-01, Vol.30: 771-6.
- Heise T, Zijlstra E, Nosek L, Rikte T, Haahr H. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 208-15.
- Baru A, Amir S, Ekelund M, Montagnoli R, Da Rocha Fernandes JD. A survey of physician experience and treatment satisfaction using fast-acting insulin aspart in people with type 1 or type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2020; 132: 320-7.
- Hod M; Damm P, Kaaja R et al. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 186.e1-7
- Knip M; Douek LF; Moore WPT et al. Safety of high-dose nicotinamide: a review. *Diabetologia* 2000, 43: 1337-45.
- Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl 1): S125-S43.