



# AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



ACTUALIZACIÓN SOBRE EL USO DE INSULINA ASPART EN PACIENTES CON DIABETES. VENTAJAS ADICIONALES EN DIFERENTES CONTEXTOS CLÍNICOS

## Aspectos básicos de la insulina aspart: ventajas potenciales derivadas de su mayor estabilidad fisicoquímica

F. Javier Ampudia-Blasco

Unidad de Referencia de Diabetes, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

### PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;  
Análogos de insulina de acción rápida;  
Fibrilación;  
Estabilidad molecular;  
Aspart;  
Lispro;  
Glulisina;  
Perfusión subcutánea continua de insulina

### KEYWORDS

Diabetes mellitus;  
Rapid-acting insulin analogues;  
Fibrillation;  
Molecular stability;  
Aspart;  
Lispro;  
Glulisine;  
Continuous subcutaneous insulin infusion

### Resumen

La análogos de insulina de acción rápida (AIAR; aspart, lispro, glulisina) presentan un perfil farmacocinético más parecido a la secreción fisiológica de insulina que la insulina regular humana, con un mejor control de la glucemia posprandial y menor riesgo de hipoglucemia. Aunque, en general, se admite que los AIAR presentan una eficacia y seguridad similares, sus diferencias en la estructura molecular y formulación hacen que su estabilidad fisicoquímica sea distinta. Aspart ha demostrado tener mayor estabilidad molecular, menor tendencia a la agregación y formación de fibrillas insolubles de insulina y, en consecuencia, un menor riesgo de oclusión de catéter en usuarios de bombas de insulina. Por ello, aspart es el único AIAR aprobado para ser usado hasta a 6 días en perfusión subcutánea continua de insulina (ISCI). Además, aspart ha sido evaluado en todo tipo de pacientes y ha sido aprobado para ser utilizado en pacientes pediátricos mayores de 2 años y también, específicamente, en aquellos en tratamiento con ISCI.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Basic aspects of insulin aspart: potential advantages based on its greater physical-chemical stability

### Abstract

Rapid-acting insulin analogues (RAIA) – aspart, lispro, glulisine – have a more similar pharmacokinetic profile to physiological insulin secretion than human regular insulin, improving control of postprandial hyperglycemia and reducing the risk of hypoglycemia. Although it is generally accepted that the efficacy and safety of RAIA are similar, their differences in molecular structure and formulation lead to distinct physical-chemical stability. Aspart has been demonstrated to have greater molecular stability and a lower tendency to aggregation and formation of insoluble insulin fibrils and, consequently, a lower risk of catheter occlusion in insulin pump users. Therefore, aspart is the only RAIA approved to be used for up to 6 days in continuous subcutaneous insulin infusion (CSI). In addition, aspart has been evaluated in all types of patient populations and has been approved for pediatric patients older than 2 years old and, specifically, in patients under CSI therapy.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Correo electrónico: Francisco.J.Ampudia@uv.es

## Introducción

La hiperglucemia crónica no controlada en los pacientes con diabetes constituye un importante problema de salud. Diversos estudios de intervención han demostrado que mejorando el control glucémico es posible prevenir/retrasar la aparición de complicaciones microangiopáticas en las diabetes tipos 1 y 2<sup>1-3</sup>. El control estricto de la glucemia reduce también las complicaciones cardiovasculares en la diabetes tipo 1<sup>4</sup> y, si es precoz, también en la diabetes tipo 2<sup>5</sup>. En este contexto, las últimas recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) aconsejan alcanzar y mantener una HbA<sub>1c</sub> < 7% aunque se recomienda individualizar los objetivos glucémicos<sup>6</sup>. Un objetivo de control de ≈7,5% puede ser más que razonable en pacientes con mayor duración de la enfermedad, edad avanzada o expectativa de vida reducida, enfermedades concomitantes graves, presencia de complicaciones cardiovasculares o microvasculares avanzadas, riesgo de hipoglucemia o por causas individuales<sup>6</sup>.

El tratamiento con insulina es obligado en la diabetes tipo 1 y, en ocasiones, necesario en los pacientes con diabetes tipo 2. En estos pacientes, la insulinoización deberá iniciarse cuando el tratamiento con agentes orales y/ o agonistas del receptor de GLP-1 (*glucagón-like peptide 1*) no es suficiente para alcanzar o mantener los objetivos glucémicos. El objetivo de la insulinoización debe ser la reducción de la hiperglucemia hasta los objetivos de control glucémico, sin incrementar en exceso el riesgo de hipoglucemia. Esta necesidad ha impulsado el desarrollo, mediante bioingeniería genética, de nuevas insulinas o análogos de insulina (de acción prolongada y de acción rápida), con la intención de flexibilizar el tratamiento insulínico y corregir algunas de las limitaciones de las únicas insulinas disponibles hasta hace unos años (insulina NPH, *neutral protamine Hagedorn*; insulina regular humana, IRH).

Los análogos de insulina de acción prolongada (glargina, detemir) pretenden sustituir la liberación basal de insulina que ocurre entre comidas, para controlar la producción hepática de glucosa en el período interprandial y facilitar la lipogénesis<sup>7</sup>. Frente a la insulina NPH, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de glargina y detemir resultan en un perfil de acción más predecible y un menor riesgo de hipoglucemias, especialmente de hipoglucemias graves y nocturnas<sup>8,9</sup>.

Los análogos de insulina de acción rápida (AIAR) intentan reproducir la secreción endógena de insulina rápida, potente y de corta duración, que ocurre tras la ingesta en los individuos no diabéticos<sup>7</sup>. Entre los AIAR, actualmente disponemos de las insulinas aspart, lispro y glulisina. En general, estas insulinas, estructuralmente diferentes, son comparables respecto a su eficacia y seguridad<sup>7</sup>. Sin embargo, ciertas diferencias en la formulación pueden ser potencialmente importantes en determinados contextos clínicos, donde resulta crítica la estabilidad fisicoquímica de la molécula. Esta revisión pretende examinar la relación entre algunas diferencias fisicoquímicas de los diferentes AIAR y su impacto en ciertos parámetros clínicos.

## Diferencias entre los análogos de insulina de acción rápida (aspart, lispro, glulisina)

En general, aspart, lispro y glulisina tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas bastante similares<sup>10-13</sup>. La inyección de los AIAR resulta en un pico máximo de insulina más elevado y en la mitad de tiempo que la IRH<sup>14</sup>. Comparando los diferentes AIAR, glulisina comienza el proceso de absorción antes que aspart, lo que resulta en un mayor efecto hipoglucemiante en los primeros 30 min tras la inyección<sup>15</sup>. De forma similar, glulisina ha demostrado un inicio de acción más temprano frente a lispro, con independencia de la dosis evaluada y del índice de masa corporal<sup>16</sup>. Sin embargo, el impacto clínico de estas diferencias entre AIAR en los pacientes está por demostrar. Frente a la IRH, los AIAR reducen más eficazmente las excursiones glucémicas posprandiales (diferencia entre la glucemia preprandial y la glucemia posprandial de 1,5-2 h), así como la incidencia de hipoglucemia tardía (antes de la siguiente ingesta)<sup>14</sup>. Además, la rapidez de acción de los AIAR permite una administración justo antes de la ingesta o incluso después, circunstancia particularmente apreciada por los pacientes. La IRH, por el contrario, requiere una administración 30-45 min antes de las comidas, un requerimiento que en la práctica muchos pacientes no cumplen<sup>17</sup>.

Sin embargo, a pesar de estas similitudes farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los AIAR hay diferencias estructurales en la formulación y, derivado de éstas, en la estabilidad fisicoquímica que es necesario comentar. El impacto clínico de estas diferencias se comentará después.

## Diferencias estructurales

Todos los AIAR presentan cambios estructurales en 1-2 aminoácidos que favorecen su disociación natural. Esta característica permite evitar la tendencia de la IRH a la autoasociación con la formación de dímeros y hexámeros. Tras su administración subcutánea, estos complejos, estables en presencia de cinc, deben disociarse gradualmente en dímeros y monómeros para facilitar su difusión a los capilares, siendo este proceso de disociación progresiva el responsable del retraso en el proceso de absorción. Los AIAR son, por el contrario, insulinas monoméricas, incluso a altas concentraciones. Su mayor capacidad de disociación y difusión a los capilares les confiere un perfil farmacocinético característico, con un rápido incremento de las concentraciones de insulina en el plasma tras la inyección<sup>18</sup>.

Estructuralmente, la insulina aspart presenta una sustitución de prolina por ácido aspártico (con cargas negativas) en la posición B28. Este cambio resulta en una menor tendencia a la agregación de las moléculas de insulina en presencia de cinc, lo que dificulta la formación de dímeros y hexámeros. De forma similar, lispro presenta una inversión de los aminoácidos lisina y prolina, que ocupan en la IRH la posición B29 y B28, respectivamente. Esta inversión se traduce en un cambio conformacional, que dificulta también la autoasociación de las moléculas de insulina. Finalmente, glulisina difiere de la IRH en la sustitución de asparagina por lisina en posición B3 y de lisina por ácido glutámico en la posición B29, lo que favorece la mayor formación de mo-

**Tabla 1** Composición de los análogos de insulina de acción rápida comercializados en España

Parámetro	Compuesto	Aspart	Lispro	Glulisina
Concentración (U/ ml)		100	100	100
pH		7,2-7,6	7,0-7,8	7,3
Estabilizante	Zinc (µg/ ml)	19,6	19,7	–
	Polisorbato 20 (mg/ ml)	–	–	0,01
Agente tampón	Fosfato (mg/ ml)	1,25	1,88	–
	TRIS (mM)	–	–	50
Agente tonificante	Glicerol (mg/ ml)	16	16	–
Antimicrobiano	<i>m</i> -cresol (mg/ ml)	1,72	3,15	3,15
	Fenol (mg/ ml)	1,5	Trazas	–

TRIS: tris-(hidroximetil)-aminometano.

números tras la administración subcutánea. En conjunto, estos cambios estructurales favorecen la disociación de las moléculas de insulina, lo que se traduce en una absorción facilitada tras su administración en el tejido celular subcutáneo.

### Diferencias en la formulación

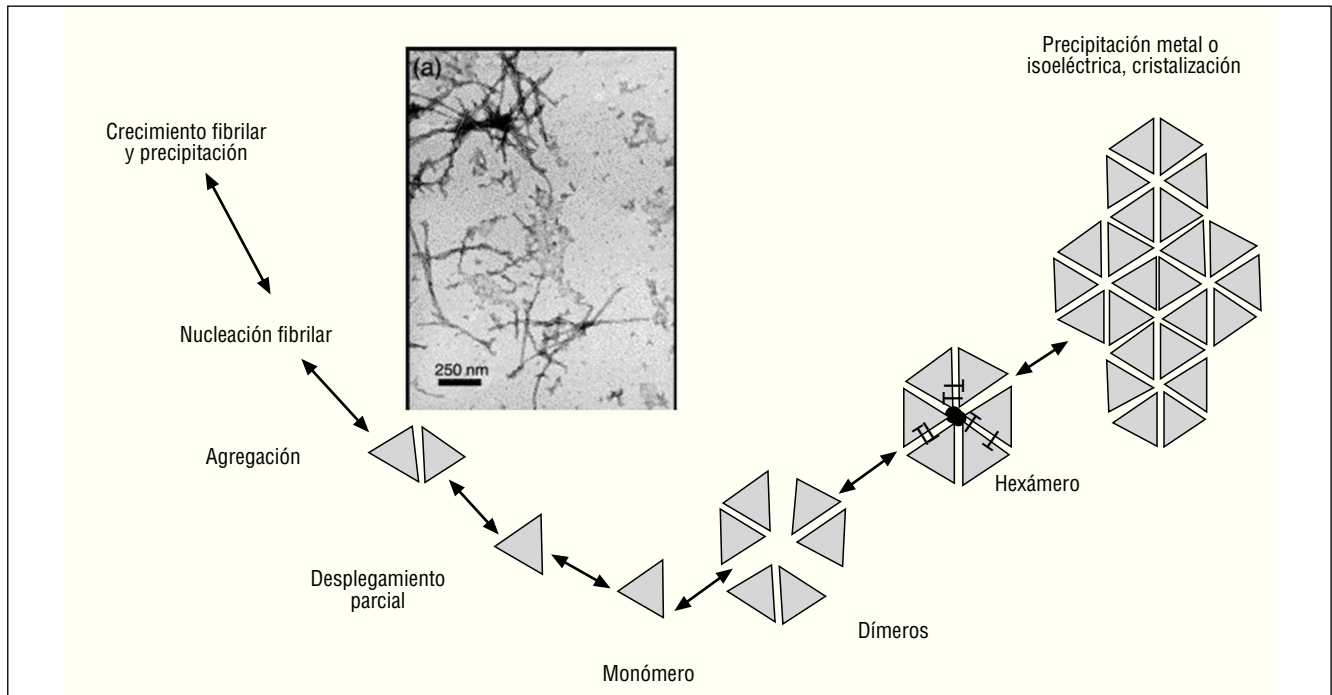
Además de las diferencias estructurales, también existen algunas diferencias en la formulación entre los diferentes AIAR que deben conocerse. La estabilización de las moléculas de aspart en solución se consigue formando hexámeros con zinc, al igual que ocurre con lispro y la IRH. Sin embargo, glulisina utiliza como estabilizante polisorbato 20, una sustancia surfactante que se emplea como detergente o emulsionante en un gran número de aplicaciones domésticas, científicas y farmacológicas. Glulisina difiere también en el agente tampón, al utilizar TRIS (tris-[hidroximetil]-aminometano) en vez de fosfato, que es el utilizado en la insulina aspart, lispro o IRH. Finalmente, glulisina utiliza como agente antimicrobiano *m*-cresol (a mayor concentración), en vez de una mezcla de *m*-cresol y fenol, que es la empleada en la insulina aspart, lispro (sólo trazas) e IRH. En la tabla 1 se recoge la composición exacta de los AIAR comercializados en España.

### Diferencias en la estabilidad fisicoquímica

Las moléculas de insulina pueden sufrir cambios en su disposición espacial y en la forma de interacción durante el proceso de producción, almacenamiento y utilización posterior. Se han descrito tanto la formación de fibrillas, que son agregados amorfos de insulina, como de proteínas solubles de alto peso molecular (*high-molecular-weight proteins*, HMWP), que condicionan una disminución de la actividad biológica de la insulina y un aumento de su capacidad inmunogénica (fig. 1)<sup>19,20</sup>. Además, este proceso de desestructuración puede dar lugar a precipitación de la insulina y, en consecuencia, a la oclusión del catéter durante la perfusión subcutánea continua de insulina (ISCI).

Diversos estudios sugieren que el material que ocluye los catéteres de las bombas de insulina está constituido por depósitos de fibrina, fibrillas o precipitados de insulina, que se originan por un descenso del pH inducido por la difusión de dióxido de carbono a través del catéter<sup>21</sup>. En un estudio comparativo de precipitación isoelectrica se demostró una mayor estabilidad de aspart con la reducción del pH del medio frente a lispro o IRH, con una precipitación del 10 y del 90% a un pH menor con aspart (5,90 y 5,67, respectivamente) frente a lispro (6,41 y 6,30) o IRH (6,18 y 5,95)<sup>21</sup>. En otro estudio similar, aspart resultó también más estable frente a glulisina<sup>22</sup>.

Otros estudios, utilizando diseños y metodologías distintas, también han demostrado una mayor estabilidad de aspart frente a las otras insulinas prandiales. En un estudio in vitro se evaluó la estabilidad de aspart y glulisina en condiciones extremas, simulando una ISCI durante 10 días<sup>23</sup>. Los dispositivos, que eran agitados periódicamente (30 oscilaciones/ min, de 2 cm de amplitud) a una temperatura de ~37 °C fueron programados para liberar un ritmo basal de 0,3 y 0,9 U/ h. Posteriormente, las muestras recogidas a intervalos establecidos fueron analizadas para determinar la proporción de fibrillas de insulina y de HMWP. En estas condiciones, aspart promovió una menor formación de fibrillas y de HMWP inactivo que glulisina, tanto en las muestras recogidas del reservorio como de la punta del catéter. Como posible causa de estas diferencias se ha sugerido que el estabilizante polisorbato 20 utilizado en la insulina glulisina podría haberse adherido a la superficie polimérica del reservorio y del catéter, tal como ha sido descrito para otros detergentes, disminuyendo su concentración y favoreciendo la inestabilidad fisicoquímica de la molécula<sup>24</sup>. Asimismo se ha sugerido que el mayor contenido de HMWP obtenido con glulisina, que fue del doble frente al resultante con aspart, podría potencialmente haber contribuido a una mayor reducción de la actividad biológica de la insulina con el tiempo. Finalmente, en este estudio la concentración del agente antimicrobiano *m*-cresol fue decreciendo con el tiempo en ambas insulinas, siendo este descenso mayor en las muestras del reservorio que en las de la punta del catéter. No obstante, la mayor conservación de fenol, solamente presente en la insulina aspart, que se mantuvo más estable du-



**Figura 1** Representación esquemática mostrando las principales modificaciones/ transformaciones físicas que afectan a la insulina durante su uso y almacenamiento. La molécula de insulina (monómero) está compuesta por 51 aminoácidos distribuidos en 2 cadenas peptídicas (A y B) ligadas por 2 puentes disulfuro. A concentraciones elevadas y en soluciones neutras o ácidas, relevantes para la formulación farmacológica, los monómeros de insulina se asocian formando dímeros y, en presencia de zinc y con pH neutro, hexámeros. Los hexámeros de insulina son relativamente estables en solución. Sin embargo, retienen una cierta flexibilidad a expensas del extremo de la cadena B, lo que le permite mantener su estabilidad fisicoquímica. Cambios en la estructura primaria (análogos de insulina) y en la estructura cuaternaria (disposición espacial) resultan en una tendencia variable a la desnaturalización, agregación y precipitación de la insulina y sus derivados. Este proceso de agregación induce la formación de fibrillas insolubles de insulina que condicionan de forma relevante la estabilidad de la insulina. Adaptada de Brange y Langkjoer, 1993<sup>19</sup>.

rante el estudio (entre el 60-90% de los valores iniciales) pudo haber sido determinante en el mantenimiento de una mayor acción antibacteriana de esta insulina frente a glulislina.

Un estudio similar con lispro demostró una buena estabilidad in vitro, sin precipitados y con una formación limitada de HMWP<sup>25</sup>.

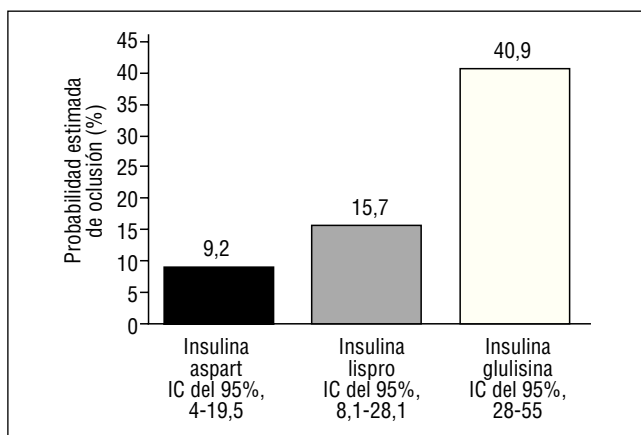
### Estudios de compatibilidad de los diferentes análogos de insulina de acción rápida en las bombas de insulina

La compatibilidad de los AIAR en las bombas de insulina se define como la conveniencia para usar un determinado AIAR en las condiciones particulares de la terapia con ISCI: estabilidad, duración de uso, población evaluada, satisfacción del paciente, etc. En general se recomienda que la insulina del reservorio de la perfusora no sea utilizada más de 48 h, tal como se detalla en las fichas técnicas de lispro y glulislina. En cuanto a aspart, los nuevos datos sobre su estabilidad en ISCI han permitido modificar esta recomendación, incrementando el tiempo de uso hasta 6 días<sup>26</sup>. Adicionalmente, aspart puede ser utilizado en ISCI en cualquier tipo de paciente, pues hasta la fecha sólo esta insulina ha sido evaluada y recomendada en población pediátrica<sup>26</sup>.

### Oclusión del catéter

Una oclusión accidental del catéter puede inducir hiperglucemia y cetosis, y, si no es reconocida a tiempo, cetoacidosis. El tipo de insulina utilizado en ISCI puede ser factor relevante en la frecuencia de oclusiones de catéter<sup>27</sup>. En consecuencia, es una prioridad encontrar insulinas estables, con mínima tendencia a la autoagregación y mínimo riesgo de oclusión. Diversos estudios sugieren que aspart es el AIAR más estable y el que tiene mayor compatibilidad para ser utilizado en terapia ISCI. Frente a la IRH, aspart demostró una menor cristalización en el reservorio y en la parte distal del catéter<sup>28</sup>. En otro estudio comparativo entre aspart, lispro e IRH, se demostró menor frecuencia de oclusión con ambos AIAR, aspart y lispro, que con IRH (el 76 y el 75 frente al 83% respectivamente)<sup>29</sup>.

Kerr et al<sup>30</sup> realizaron un estudio in vitro donde compararon las oclusiones precoces y tardías asociadas a cada uno de los 3 AIAR disponibles (aspart, lispro, glulislina). Cada análogo fue evaluado en 8 perfusoras ACCU-CHEK® (Roche, Burgdorf, Suiza) y se utilizaron catéteres de 100 cm. Cada perfusora fue estudiada en 9 ocasiones y por períodos de 5 días. Todas ellas fueron programadas para liberar un ritmo basal de 0,1 U/h y 3 bolos de 2 U 3 veces al día, e incubadas a una temperatura de entre 32 y 36 °C, simulando las condiciones de uso en la vida real. Las oclusiones fueron detecta-



**Figura 2.** Menor oclusión de catéter con insulina aspart frente a lispro frente a glulisina. En este modelo experimental, Kerr et al demostraron una menor frecuencia de oclusiones de catéter in vitro con insulina aspart en comparación con lispro o glulisina. Estas diferencias no observables en las primeras 72 h se evidenciaron con la mayor duración del período de observación, que se extendió hasta un máximo de 5 días. Se emplearon perfusoras ACCU-CHEK® (Boche, Burgdorf, Suiza) y los catéteres utilizados fueron de 100 cm. Todas las perfusoras fueron programadas para liberar un ritmo basal de 0,1 U/h y 3 bolos de 2 U tres veces al día, e incubadas a una temperatura de entre 32-36 °C, intentando simular las condiciones de uso en la práctica clínica. IC: intervalo de confianza. Adaptada de Kerr et al, 2008<sup>30</sup>.

das por activación de la alarma correspondiente. El número total de oclusiones encontradas fue de 48: 9 con aspart, 13 con lispro y 26 con glulisina. No se objetivaron oclusiones con ninguna insulina en las primeras 48 h. En las primeras 72 h, éstas fueron escasas (1 con aspart, 5 con lispro y 3 con glulisina), sin que hubieran diferencias entre las insulinas evaluadas ( $p = 0,27$ ). Sin embargo, analizando todo el período de observación (5 días), las oclusiones fueron menos frecuentes con aspart frente a lispro o glulisina (el 9,2 frente al 15,7 frente al 40,9% respectivamente;  $p = 0,0005$ ) (fig. 2). Una observación interesante fue que la mayoría de las oclusiones (94%) se detectó durante la activación del bolo. Esto sugiere que los agregados de insulina, formados por fibrilación en las paredes del catéter, podrían haber sido liberados y desplazados durante el bolo siendo éstos finalmente los responsables de la oclusión. Finalmente, el mayor riesgo de oclusión con el tiempo (5 días) de glulisina (7 veces mayor frente a aspart y 3 veces superior frente a lispro) ha sido atribuido a la probable menor protección a la fibrilación del surfactante polisorbato 20 frente al cinc, que es el estabilizante presente en aspart y lispro.

Otros estudios han demostrado también mayor precipitación y riesgo de oclusión de lispro frente a aspart<sup>31</sup>.

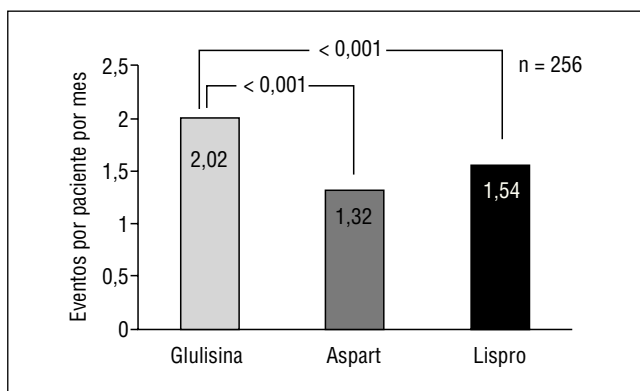
### Impacto de las diferencias moleculares en el tratamiento: evidencias clínicas

La existencia de oclusiones de catéter y sus consecuencias potenciales era algo ya conocido con la IRH<sup>32</sup>. En los últimos

años, las ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas de los AIAR frente a la IRH han promovido el uso preferente de estas insulinas en terapia con ISCI. Las nuevas perfusoras, los nuevos materiales utilizados en los fungibles y el uso de los AIAR han reducido considerablemente, aunque no eliminado, el número de oclusiones de catéter. Diversas comunicaciones de casos clínicos indican que el riesgo de oclusión del catéter puede ocurrir también con los AIAR, como en el caso de lispro<sup>31</sup>. Por todo ello hay un interés creciente en analizar si la diferente formulación y estabilidad de los distintos AIAR demostrada en diversas condiciones experimentales se traduce en un impacto clínico significativo.

En un reciente estudio de corta duración (12 semanas) diseñado para evaluar la seguridad de glulisina en comparación con aspart en pacientes con diabetes tipo 1 con ISCI ( $n = 59$ ), la frecuencia de oclusiones de catéter fue similar entre glulisina y aspart, aunque la frecuencia de pacientes con al menos una oclusión de catéter fue numéricamente mayor con aspart (aspart frente a glulisina, el 26,7 frente al 13,8%)<sup>33</sup>. De forma similar, el número de pacientes con al menos un episodio de hiperglucemia no explicada ( $> 350$  mg/dl) fue mayor con aspart que con glulisina (el 40 frente al 20,7% no significativa), aunque ninguno de estos episodios resultó en cetoacidosis. No se detectaron tampoco diferencias en la reducción la HbA<sub>1c</sub> ni en el riesgo de hipoglucemias. Un aspecto esencial de este estudio, en el que se siguieron las recomendaciones específicas sobre el de cambio de catéter, es que la frecuencia de cambio de catéter fue similar con ambas insulinas y aproximadamente cada 2 días (aspart frente a glulisina, 14,8 frente a 14,1 cambios por mes). Basándose en los datos observados, los autores sugirieron la existencia de potenciales ventajas de glulisina frente a aspart por su menor tendencia a inducir oclusiones de catéter. Se sugirió como causa de las diferencias el empleo en glulisina del polisorbato 20 como estabilizante, aunque los autores reconocieron que el número limitado de pacientes incluidos en el estudio no permitía establecer conclusiones firmes.

Estos datos promovieron el diseño de otro ensayo clínico con mayor poder estadístico para intentar demostrar superioridad de glulisina frente a otros AIAR. Van Bon et al<sup>34</sup> estudiaron la posible superioridad de glulisina frente a aspart y lispro en la reducción de episodios de hiperglucemia no explicada y/o de oclusión de catéter percibida. El estudio fue diseñado de forma cruzada, para que todos los pacientes utilizaran las 3 insulinas de forma aleatorizada y por períodos de 13 semanas. Los autores establecieron, aunque de forma cuando menos sorprendente, un valor de  $p < 0,025$  para determinar diferencias significativas en comparaciones múltiples. Sin embargo, contrariamente a la hipótesis inicial, el estudio no pudo demostrar superioridad de glulisina en el objetivo primario frente a aspart o lispro. El porcentaje de pacientes con al menos un episodio de hiperglucemia no explicada y/o de oclusión del catéter fue mayor con glulisina (frente a aspart, el 68,4 frente al 62,1%  $p = 0,04$ ; frente a lispro, el 68,4 frente al 61,3%  $p = 0,03$ ), aunque las diferencias no fueron significativas por tratarse de comparaciones múltiples. Sin embargo, el análisis más exacto de la frecuencia de estos episodios por mes (variable secundaria) demuestra diferencias significativas de glulisina en comparación con aspart (glulisina frente a aspart, 2,02 frente a 1,32;  $p < 0,001$ ) y con lispro (glulisina frente a lispro, 2,02 frente a



**Figura 3.** Frecuencia mensual de hiperglucemia no explicada y/o de oclusión de catéter con insulina aspart frente a lispro frente a glulisina. La utilización de insulina aspart se asoció con una menor frecuencia mensual de hiperglucemia no explicada y de oclusión de catéter confirmada frente a lispro o glulisina, en un grupo de pacientes con diabetes tipo 1 que seguían tratamiento con perfusión subcutánea continua de insulina (ISCI). Todos los pacientes recibieron de forma secuencial y aleatorizada los 3 análogos de insulina de acción rápida (AIAR) evaluados (aspart, lispro, glulisina) durante períodos de 13 semanas. Glulisina no consiguió demostrar superioridad frente a aspart o glulisina. Aunque la significación estadística utilizada para comparaciones múltiples ( $p < 0,025$ ) no demostró diferencias significativas entre los AIAR en la variable principal, se encontraron diferencias desfavorables para glulisina también en la frecuencia de episodios de hipercetonemia y en el riesgo de hipoglucemia (v. texto para más detalles). Adaptada de Van Bon et al, 2011<sup>34</sup>.

1,54;  $p < 0,001$ ) (fig. 3). De forma similar, la frecuencia mensual de hipercetonemia y/o de riesgo de cetosis (variable secundaria) fue mayor con glulisina frente a aspart (glulisina frente a aspart, 0,14 frente a 0,06 episodios-mes;  $p = 0,01$ ) o con lispro (glulisina frente a lispro, 0,14 frente a 0,06;  $p = 0,02$ ). Un aspecto diferencial de este estudio, y que puede ser clave para explicar las diferencias observadas, fue que la frecuencia para el cambio de catéter, no preestablecida previamente, fue de casi 3 días. Finalmente, aunque no hubo diferencias en la reducción de la HbA<sub>1c</sub>, la frecuencia de hipoglucemias ( $< 70$  mg/dl con síntomas) fue también significativamente mayor con glulisina frente a aspart (frente a aspart, 73,84 frente a 65,01 episodios paciente-año;  $p = 0,008$ ) o con lispro (frente a lispro, 73,84 frente a 62,69 episodios paciente-año;  $p < 0,001$ ). Por tanto, no es de extrañar que las discutibles conclusiones de los autores del manuscrito hayan sido criticadas por otros expertos<sup>35</sup>. En mi opinión, este estudio demuestra que en pacientes con diabetes tipo 1 en tratamiento con ISCI, glulisina es inferior tanto a aspart como a lispro en relación a la inducción de hiperglucemia no explicada y/o de oclusiones del catéter, de episodios de hipercetonemia y en el riesgo de hipoglucemia.

## Conclusiones

Aunque se admite que aspart, lispro y glulisina presentan una eficacia y seguridad comparables, esta revisión demues-

tra que hay diferencias en la estructura molecular y en formulación que potencialmente pueden ser relevantes en situaciones específicas. La mayor estabilidad molecular de aspart le confiere una menor tendencia a la agregación y a la formación de fibrillas insolubles de insulina. Este fenómeno es el responsable de la oclusión de catéteres observada en pacientes en tratamiento con ISCI. Por este motivo, aspart es el único AIAR que ha sido aprobado para ser usado hasta 6 días en ISCI. Otros AIAR no deben utilizarse más de 3 días con el mismo reservorio. Finalmente, y aunque no ha sido desarrollado específicamente en esta revisión, aspart ha sido evaluado en todo tipo de pacientes (adultos, niños y adolescentes, pacientes mayores, gestantes) y aprobado específicamente para ser utilizado en pacientes pediátricos en tratamiento con ISCI.

## Conflicto de intereses

El Dr. Ampudia-Blasco ha recibido honorarios de charlas y/o consultoría de Abbott, Bristol-Mayers-Squibb, GSK, LifeScan, Lilly, Madaus, MannKind Corp., Medtronic, Menarini, Merck Farma y Química, S.A., MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Schering-Plough y Solvay. Ha participado en ensayos clínicos financiados total o parcialmente por Astra-Zeneca, Bayer, GSK, Life-Scan, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis y Servier.

## Bibliografía

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28:103-17.
4. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-53.
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-89.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 1:S11-61.
7. Ampudia-Blasco FJ, Rosenstock J. Estrategias de insulización en la diabetes mellitus tipo 2. *Av Diabetol.* 2008;24:7-20.
8. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; on behalf of the Insulin Glargine 4002 Study investigators. The Treat-to-Target Trial: Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26:3080-6.
9. Hermansen K, Davies M, Derenzinski T, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-

- lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1269-74.
10. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin: a rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes*. 1994;43:396-402.
  11. Mudaliar S, Lindberg FA, Joyce M, Beerdsen P, Strange P, Lin A, et al. Insulin aspart (B28 Asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 1999;22:1501-6.
  12. Homko C, Deluzio A, Jimenez C, Kolaczynski JW, Boden G. Comparison of Insulin Aspart and Lispro. Pharmacokinetic and metabolic effects. *Diabetes Care*. 2003;26:2027-31.
  13. Becker RHA. Insulin glulisine complementing basal insulins: a review of structure and activity. *Diabetes Technol Ther*. 2007;9:109-21.
  14. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005;352:174-83.
  15. Arnolds S, Rave K, Hövelmann U, Fischer A, Sert-Langeron C, Heise T. Insulin glulisine has a faster onset of action compared with insulin aspart in healthy volunteers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118:662-4.
  16. Heise T, Nosek L, Spitzer H, Heinemann L, Niemöller E, Frick AD, et al. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:746-53.
  17. Overmann H, Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it. *Diab Res Clin Pract*. 1999;43:137-42.
  18. Brange J, Ribel U, Hansen JF, Dodson G, Hansen MT, Havelund S, et al. Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications. *Nature*. 1988;333:679-82.
  19. Brange J, Langkjaer L. Insulin structure and stability. *Pharm Biotechnol*. 1993;5:315-50.
  20. Robbins DC, Cooper SM, Fineberg SE, Mead PM. Antibodies to covalent aggregates of insulin in blood of insulin-using diabetic patients. *Diabetes*. 1987;36:838-41.
  21. Poulsen C, Langkjaer L, Worsøe C. Precipitation of insulin products used for continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7:142-50.
  22. Poulsen C, Langkjaer L, Worsøe C. Precipitation of insulin aspart and insulin glulisine products used for continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2007;9:26-35.
  23. Senstius J, Poulsen C, Hvass A. Comparison of in vitro stability for insulin aspart and insulin glulisine during simulated use in insulin pumps. *Diabetes Technol Ther*. 2007;9:517-21.
  24. Möllmann SH, Elofsson J, Bukrinsky JT, Frøkjær S. Displacement of adsorbed insulin by Tween 80 monitored using total internal reflection fluorescence and ellipsometry. *Pharm Res*. 2005;22:1931-41.
  25. DeFelippis MR, Bell MA, Heyob JA, Storms SM. In vitro stability of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2006;8:358-68.
  26. NovoLog [package insert]. Princeton, NJ: Novo Nordisk A/S. 2010.
  27. Guilhem I, Leguerrier AM, Lecordier F, Poirier JY, Maugendre D. Technical risks with subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab*. 2006;32:279-84.
  28. Bode BW, Strange P. Efficacy, safety, and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:69-72.
  29. Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:439-44.
  30. Kerr D, Morton J, Whately-Smith C, Everett J, Begley JP. Laboratory-based non-clinical comparison of occlusion rates using three rapid-acting insulin analogs in continuous subcutaneous insulin infusion catheters using low flow rates. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2:450-5.
  31. Wolpert HA, Faradji RN, Bonner-Weir S, Lipes MA. Metabolic decompensation in pump users due to lispro insulin precipitation. *BMJ*. 2002;324:1253.
  32. Raskin P, Holcome JH, Tamborlane WV, Malone JJ, Strowig S, Ahern JA, et al. A comparison of insulin lispro and buffered regular human insulin administered via continuous subcutaneous insulin infusion pump. *J Diabetes Complications*. 2001;15:295-300.
  33. Hoogma RP, Schumicki D. Safety of insulin glulisine when given by continuous subcutaneous infusion using an external pump in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2006;38:429-33.
  34. Van Bon AC, Bode BW, Sert-Langeron C, DeVries JH, Charpentier G. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13:607-14.
  35. Jovanovic L. Letter written in response to van Bon et al: "Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial". *Diabetes Technol Ther*. 2011;13:869-70.