



# AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/ diabetologia



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

## Insulina aspart en población pediátrica

Juan Pedro López Siguero\* e Isabel Leiva Gea

Servicio de Pediatría, Hospital Materno-Infantil, Málaga, España

### PALABRAS CLAVE

Insulina aspart;  
Diabetes mellitus tipo 1;  
Terapia intensiva;  
Hipoglucemias;  
Análogos de insulina;  
Pediatría

### KEYWORDS

Insulin aspart;  
Insulin analogs;  
Type 1 diabetes;  
Hypoglycemia;  
Children

### Resumen

La introducción de los análogos rápidos de insulina en los últimos 15 años, entre ellos la insulina aspart, ha supuesto un cambio importante en las pautas de administración de insulina con generalización de la pauta de inyección múltiple. Las características farmacocinéticas de la insulina aspart (con acción mucho más corta y pico de acción más elevado que la regular) la hace especialmente adecuada para mejorar las glucemias postprandiales, con un número menor de hipoglucemias nocturnas. La tolerancia y seguridad es buena, y la presencia de lipodistrofia rara, necesitando una vigilancia clínica. En niños pequeños, con régimen de vida irregular, su administración postprandial se ha mostrado efectiva y una buena alternativa en estos casos.

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

### Insulin aspart in the pediatric population

### Abstract

The introduction of insulin analogues 15 years ago, including insulin aspart, has represented a major change in insulin administration and has allowed intensive insulin therapy to become the treatment of choice. The pharmacokinetic properties of insulin aspart (rapid onset and shorter duration than regular insulin) improve postprandial glycemic control and reduce nocturnal hypoglycemic episodes. The tolerability and safety of insulin aspart are good and lipoatrophy is uncommon, requiring clinical monitoring. In infants and toddlers, who have unpredictable habits, postprandial administration of insulin aspart has shown effective results.

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

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lopez.siguero@gmail.com (J.P. López Siguero).

## Introducción

La diabetes tipo 1 (DM1) es el tipo de diabetes más frecuente en niños y adolescentes. Prácticamente, el 80% de la DM1 se inicia antes de los 18 años. Estudios epidemiológicos actuales demuestran la incidencia creciente de esta enfermedad en todos los países. Cada año, más de 70.000 niños menores de 15 años desarrollan DM1 y esta incidencia va creciendo en un porcentaje algo mayor del 3% anual, con una predicción de doblarse la población con DM1 en niños menores de 5 años para esta década<sup>1</sup>. Actualmente en España hay 1,7 niños menores de 15 años con DM1 por cada 1.000. En el estudio de Eurodiab, la prevalencia se espera que aumente un 70% en los próximos 10-15 años.

De estos datos se deduce la importancia, no sólo cualitativa sino también cuantitativa, de la diabetes en niños y adolescentes.

La terapia insulínica se inició en 1922 usando insulina humana regular (IHR) antes de cada comida principal y una inyección por la noche a las 01:00 h. En 1935, tras el desarrollo de insulinas intermedias y de acción prolongada, la mayoría de los pacientes empezó a utilizar 1 o 2 inyecciones al día. En 1960 se publicó un estudio que mostró que los pacientes que fueron diagnosticados entre 1935 y 1945 que usaban 1 o 2 inyecciones al día tenían mayor riesgo de retinopatía tras 15 años de evolución comparados con los pacientes diagnosticados antes de 1935 usando múltiples inyecciones diarias (el 61 frente al 9%)<sup>2</sup>.

Hace más de 15 años aparecen en el mercado las insulinas ultrarrápidas (lispro, y posteriormente aspart y glulisina) y se incorporan posteriormente al arsenal terapéutico pediátrico. Todas tienen un comienzo de acción más rápido y menor duración que la IHR. En la primera década del siglo aparecen los análogos de insulina de acción lenta, denominados basales (glargina y detemir). La disponibilidad de este tipo de insulinas facilita el tratamiento intensivo (inyecciones múltiples de insulina o MDI) en la DM1, especialmente en población pediátrica, buscando objetivos glucémicos de normalidad con menor presencia de complicaciones, especialmente hipoglucemias, y menor variabilidad glucémica.

El estudio DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) y su seguimiento EDIC (Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications) afirman que una mejora en el control glucémico obtenido con terapia insulínica intensiva incluyendo adecuado soporte y educación puede reducir la incidencia de complicaciones en DM1 en pacientes pediátricos sin aumento en el número de hipoglucemias<sup>3,4,5</sup>.

Si embargo, no hay estudios aleatorizados que comparen a largo plazo el pronóstico de los pacientes que usaban insulinas más tradicionales con los nuevos regímenes cuando ambos grupos reciben igual educación diabetológica. Pero el hecho es que las insulinas tradicionales tienen ciertas limitaciones clínicas que han dado lugar al desarrollo y expansión de nuevos análogos de insulina de acción rápida y lenta. Una revisión de la Cochrane de 2006 incide en el hecho que el uso de análogos de insulina en la disminución de la HbA<sub>1c</sub> es del -0,1% (-0,2% cuando se utilizan perfusores), así como la diferencia media de episodios de hipoglucemia por paciente y mes fue del -0,2% (intervalo de confianza del 95% -1,1 a 0,7) a favor de análogos de insulina<sup>6</sup>.

Los análogos de insulina de acción corta se han desarrollado para mejorar el control glucémico postprandial imitando

la respuesta insulínica pancreática tras la ingesta, reduciendo el número de hipoglucemias, aunque con el inconveniente de precisar un mayor número de inyecciones diarias. Como veremos en el área de uso clínico, el uso de análogos de insulina rápida (incluyendo la insulina aspart), efectivamente mejora los perfiles postprandiales y facilita la pauta terapéutica en MDI, considerando la conducta errática de muchos niños de corta edad, flexibilizando su régimen de vida y mejorando la calidad de ésta. En este aspecto, el uso de aspart combinado con análogos basales y con una buena educación diabetológica permite mejorar el control glucémico y disminuir el número de hipoglucemias<sup>7,8,9</sup>.

## Perfil farmacológico (tabla 1)

En la insulina aspart, el aminoácido en la posición B28, prolina, ha sido sustituido por ácido aspart, resultando en una reducción de la tendencia asociativa de la molécula de insulina, mejorando las propiedades de absorción de ésta tras la inyección subcutánea<sup>10</sup>.

Cuando su perfil farmacocinético se compara con la IHR en población pediátrica se comprueba que la insulina aspart produce un pico máximo de concentración doble y en la mitad del tiempo que la IHR. Este perfil puede mimetizar mejor el aumento de insulinemia fisiológica postprandial. La duración de la acción parece algo más corta en niños que en adultos<sup>11</sup>. Esto puede ser debido a una mayor capacidad de absorción del tejido subcutáneo en los sujetos más jóvenes, aunque se requieren estudios ulteriores de mayor tamaño muestral para reforzar esta afirmación.

En este estudio de farmacocinética y farmacodinamia de insulina aspart, el área bajo la curva y la concentración plasmática de insulina fue más alta en adolescentes que en niños, tanto para insulina aspart como para IHR. Esto no ocurre con glulisina. Los resultados de estos estudios están acordes con la deficiente sensibilidad a la insulina y mayor concentración de insulina publicada para adolescentes sanos<sup>12,13</sup>. Tales hallazgos destacan la necesidad de estudiar los efectos de estas insulinas en todos los grupos de edad de forma separada, así como que los resultados farmacocinéticos y farmacodinámicos de adultos no pueden ser transferidos a niños.

La insulina aspart tiene un perfil de tolerancia similar al de la IHR en pacientes con DM1. En algunos estudios, la incidencia referida de hipoglucemias en los pacientes que recibieron insulina aspart fue similar a los que recibieron IHR. Si embargo, los pacientes que recibieron aspart tuvieron menor incidencia de hipoglucemias nocturnas<sup>14</sup>.

**Tabla 1** Características farmacocinéticas de la insulina aspart

- Pico de acción doble y en la mitad de tiempo que la insulina regular
- Área bajo la curva y concentración plasmática más alta en adolescentes que en niños
- Perfil de tolerancia similar al de la insulina regular
- Tiempo de acción independiente de la dosis

Aunque hay algunas diferencias en el perfil farmacológico de ambos tipos de análogos de insulina (lispro y aspart), no existen datos publicados que avalen diferencias clínicas relevantes<sup>15,16</sup>.

Una reducción en el número de hipoglucemias ha sido publicada tanto para insulina aspart como para lispro<sup>7,17</sup>.

El tiempo de acción de la mayoría de las insulinas es dependiente de la dosis, por lo que una menor dosis tiene una duración inferior de su efecto y un pico más precoz<sup>18,19</sup>. No obstante hay alguna evidencia que lispro y aspart tienen el mismo tiempo de acción independientemente de la dosis<sup>20</sup>.

## Seguridad/inmunogenicidad

Los análogos de insulina son moléculas con estructura modificada comparada con insulina humana. Las medidas de seguridad han sido mayores debido a los cambios en mitogenicidad *in vitro*<sup>21</sup>. Estudios en cultivos humanos no han revelado alteraciones de efectos proliferativos<sup>22</sup>.

En 2009 se publicaron 4 estudios epidemiológicos investigando el riesgo de malignidad en pacientes tratados con insulina glargina. No hay una clara evidencia de riesgo de malignidad en pacientes con DM1 en tratamiento con insulina glargina con otros análogos de insulina. Los autores de estos estudios y el editorial de las revistas publicadas han informado de la precaución en la interpretación de estos resultados ante los limitados datos disponibles<sup>23</sup>.

Actualmente, no hay estudios de seguridad que impidan el uso de análogos de insulina en el grupo de edad pediátrica<sup>9</sup>.

Otros aspectos de seguridad también han sido investigados, como la inmunogenicidad, ya que la presencia de anticuerpos frente a insulina puede tener una potencial asociación con reacciones cutáneas, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hipoglucemia. Un estudio no aleatorizado, unicéntrico, retrospectivo con diseño caso-control, estudió los anticuerpos antiinsulina para insulina aspart así como anticuerpos de reacción cruzada con IHR e insulina aspart. Este estudio abarcó 72 niños y adolescentes de reciente diagnóstico a los 30 meses de tratamiento tratados con IHR o insulina aspart<sup>24</sup>. Los anticuerpos frente a insulina aspart se mantenían bajos a lo largo del estudio mientras que los anticuerpos de reacción cruzada a IHR fueron observados en ambos grupos. Aun así, no se encontraron diferencias significativas entre tratamientos y no se observó asociación con la eficacia o la seguridad<sup>24</sup>.

La existencia de lipoatrofia es excepcional con análogos de insulina, aunque se han publicado 4 casos tras tratamiento con aspart exclusivamente o combinada con insulina detemir. En 2 de ellos se resolvieron tras rotar los lugares de inyección y en los otros 2 lo hicieron al cambiar el tipo de insulina. Se demostraron valores elevados de anticuerpos contra la insulina en tres cuartas partes de los casos. Se recomienda inspeccionar el lugar de inyección de forma rutinaria y considerar la posibilidad de su existencia aún con las nuevas insulinas<sup>25</sup>.

## Asociación con otras insulinas-uso clínico (tabla 2)

En la práctica habitual, la insulina aspart, al igual que otros análogos de insulina de acción rápida, se administra

**Tabla 2** Características clínicas de la insulina aspart

- Menor incidencia de hipoglucemias nocturnas que la insulina regular
- Mejor control glucémico posprandial
- Posibilidad de inyectar en la misma jeringa con insulina detemir
- La administración posprandial es segura y efectiva

junto a insulinas de acción prolongada (NPH, glargina y detemir) en régimen bolo-basal. Una barrera para el cumplimiento terapéutico para este régimen es el mayor número de inyecciones, lo cual podría verse disminuido a través de las mezclas, mejorando así la adherencia al tratamiento.

Hay estudios que han mostrado que es posible la mezcla de insulina aspart con insulina NPH en una jeringa, realizando la mezcla inmediatamente antes de su administración<sup>26</sup>.

Un estudio que recoge a 26 niños con diabetes, aleatorizado, multicéntrico de 12 semanas de duración, con diseño cruzado para valorar insulina aspart preprandial frente a IHR preprandial, ambas en régimen bolo-basal con insulina NPH, mezcló insulina aspart e IHR con NPH para reducir el número de inyecciones. El estudio mostró que la administración preprandial de aspart e IHR fue igual de eficaz y bien tolerada. Utilizando una versión modificada del Diabetes Treatment and Satisfaction Questionnaire para valorar la satisfacción de los padres con el tratamiento de sus hijos, se observó que los padres preferían de forma significativa insulina aspart a IHR<sup>27</sup>.

Se ha demostrado que la mezcla de insulina aspart y detemir en la misma jeringa no produce excursiones glucémicas en un estudio aleatorizado y cruzado de 20 días realizado en 14 niños-adolescentes con DM1 con una edad media de 14 años. Se midió el área bajo la curva de 48 h, el valor M y la amplitud de las excursiones glucémicas. Los resultados no mostraron diferencias y se consideran regímenes equivalentes<sup>28</sup>.

Se han realizado estudios con mezcla de análogos de insulina (aspart y lispro) con insulina glargina inmediatamente antes de su administración sin excursiones glucémicas ni hipoglucemias y sí una mayor adherencia al tratamiento<sup>29,30</sup>.

Dada la breve duración de estos ensayos son necesarios estudios de mayor duración para valorar el efecto de estas mezclas en el control glucémico a largo plazo.

## Tiempo de administración

Aunque el tiempo óptimo de administración de insulina aspart es inmediatamente antes de las comidas, es crucial el ajuste de dosis adaptada a la cantidad de hidratos de carbono que va a tomar, lo cual no siempre es posible. La terapia insulínica es a menudo problemática en niños pequeños con hábitos de comida irregulares e impredecibles. En estas situaciones, la administración de insulina aspart postprandial podría ofrecer ventajas en la adecuación de insulina/ carbohidratos.

La administración postprandial de insulina aspart se han estudiado en 2 grupos de edad:

- En niños preescolares. En los cuales el esquema de tratamiento basal-bolo con administración de insulina aspart postprandial ha mostrado ser igual de efectivo y seguro comparado con administración preprandial de IHR 30 min antes, y con una mayor satisfacción por parte de los padres con la administración postprandial<sup>27</sup>. Debido al tamaño reducido de la muestra en este estudio, las conclusiones se deben considerar con precaución, aunque la experiencia de muchos diatólogos pediatras en el mundo avala el uso postprandial de análogos de insulina en este grupo de edad.
- En niños de 6 a 18 años en los que se evalúa la administración de insulina aspart pre y postprandial durante 3 meses en 76 pacientes, concluye que la administración de insulina aspart postprandial es segura y efectiva comparada con la administración preprandial. El control glucémico (medido por fructosamina y perfil glucémico) fue similar entre los 2 tiempos de administración, excepto para glucosa postprandial de desayuno que fue más elevada<sup>31</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Patterson CC, Dahlquist G, Gyürüs E, Green A, Søttest G; and Eurodiab group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-2020: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373:2027-33.
2. Johnsson S. Retinopathy and nephropathy in diabetes mellitus: comparison of the effects of two forms of treatment. *Diabetes*. 1960;9:1-8.
3. DCCT. 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.
4. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*. 2007;356:1842-52.
5. Musen G, Jacobson AM, Ryan CM, Cleary PA, Waberski BH, Weinger K, et al. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2008;31:1933-8.
6. Sebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short acting insulin analogs versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;Doi:10.1002/14651858.CD003287.pub4.
7. Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, Wolffenbuttel BH, Koelendorf K, Freberg HH, et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21:769-75.
8. Danne T, Lange K, Kordonouri O. New developments in the treatment of type 1 diabetes in children. *Arch Dis Child*. 2007;92:1015-9.
9. Bangstad H-J, Danne T, Deeb LC, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2009;10 Suppl 12):82-99.
10. Home P, Lindholm A, Rís A. Insulin aspart vs human insulin in the management of longterm blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2000;17:762-70.
11. Mortensen HB, Lindholm A, Olsen BS, Hilleberg B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatrics subjects with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr*. 2000;159:483-8.
12. Acerini CL, Cheetham TD, Edge JA, Dunger DB. Both insulin sensitivity and insulin clearance in children and young adults with type I (insulin-dependent) diabetes vary with growth hormone concentrations and with age. *Diabetologia*. 2000;43:61-8.
13. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med*. 1986;315:215-9.
14. Reynolds FN, Wagstaff AN. Insulin aspart. A revision of its use in the management of type 1 or 2 diabetes. *Drugs*. 2004;64:1957-74.
15. Hedman CA, Lindstrom T, Arnqvist HJ. Direct comparison of insulin lispro and aspart shows small differences in plasma insulin profiles after subcutaneous injection in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1120-1.
16. Von Mach MA, Brinkmann C, Hansen T, Weilemann LS, Beyer J. Differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro and aspart in healthy volunteers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002;110:416-9.
17. Home PD, Lindholm A, Rís A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *European Insulin Aspart Study Group*. *Diabet Med*. 2000;17:762-70.
18. Lauritzen T. Pharmacokinetic and clinical aspects of intensified subcutaneous insulin therapy. *Dan Med Bull*. 1985;32:104-18.
19. Becker RH, Frick AD, Nosek L, Heinemann L, Rave K. Dose-response relationship of insulin glulisine in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:2506-7.
20. Nosek L, Heinemann L, Kaiser M, Arnolds S, Heise T. No increase in the duration of Action with rising doses of insulin aspart [abstract]. *Diabetes*. 2003;52 Suppl 1:551-P.
21. Kurtzhals P, Schaffer L, Sørensen A, Kris-Tensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000;49:999-1005.
22. Eckardt K, Eckel J. Insulin analogs: action profiles beyond glycaemic control. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114:45-53.
23. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia*. 2009;52:1699-708.
24. Holmberg H, Mersebach H, Kanc K, Ludvigsson J; Insulin Aspart Study Group on Immunogenicity. Antibody response to insulin in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25:792-7.
25. Babiker A, Datta V. Lipatrophy with insulin analogues in type 1 diabetes. *Arch Dis Child*. 2011;96:101-2.
26. Halberg IB, Jacobsen LV, Dahl UL. A study on self-mixing insulin aspart with NPH insulin in the syringe before injection. *Diabetes*. 1999;48 Suppl:A104.
27. Danne T, Rastam J, Odendahl R, Nake A, Schimmel U, Szczepanski R, et al. Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:278-85.
28. Nguyen TM, Fenukuntla V, Heptuya RA. Mixing insulin aspart with detemir does not affect glucose excursion in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1750-2.

29. Kaplan W, Rodríguez LM, Smith OE, Haymond MW, Heptulla RA. Effects of mixing glargine and short-acting insulin analogs on glucose control. *Diabetes Care*. 2004;27:2739-40.
30. Fiallo-Scharer R, Horner B, McFann K, Walravens P, Chase HP. Mixing rapid- acting insulin analogues with insulin glargine in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2006; 148:481-4.
31. Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2359-64.