

**Dra. María José Goñi Iriarte**

Jefe Sección Diabetes
Servicio Endocrinología y Nutrición
Complejo Hospitalario de Navarra

Insulina de acción ultrarrápida: Insulina Fiasp® y URLi® ¿Un gran avance?



La insulina de acción rápida es el tratamiento esencial para lograr el control prandial en muchas personas con diabetes tipo 2 y en todas las personas con diabetes tipo 1.

Sabemos que, en el objetivo de conseguir el mejor control glucémico posible, el control de la glucemia postprandial adquiere gran importancia por su contribución al control glucémico global y por su relación directa con el posible desarrollo de complicaciones vasculares. El objetivo de la insulina rápida o prandial es imitar la secreción insulínica endógena en respuesta a la ingesta, controlando la excursión glucémica que tiene lugar cuando comemos. Por otra parte, cuando se utiliza para las correcciones tiene como objetivo conseguir un descenso rápido de la hiperglucemia, independientemente de si hay ingesta o no.

Los análogos de insulina rápida de que disponemos en la actualidad, (insulina lispro (Humalog®), aspart (NovoRapid®) y glulisina (Apidra®) llamados análogos rápidos de “primera generación”, se desarrollaron hace más de 20 años. En comparación con la insulina regular humana, tienen un inicio de acción más precoz y una duración de acción más corta, consiguiendo un descenso un 0,3% mayor en la HbA1c y un menor número de hipoglucemias. La recomendación de su administración 15-20 minutos antes de la ingesta supone

una cierta flexibilidad respecto a la insulina humana. Pero, a pesar de su mayor rapidez de inicio, sigue siendo necesario disponer de insulinas que se acerquen más al perfil fisiológico de los sujetos sanos. Esto ha llevado a la investigación de nuevas formulaciones de insulina, en un intento por aumentar la rapidez de su acción. Así, hubo intentos iniciales, como añadir el enzima hialuronidasa al análogo o añadir excipientes que aceleraran el paso de hexámeros a dímeros o monómeros, pero fueron discontinuados en su programa de desarrollo.

Sin embargo, otras modificaciones de estos análogos sí han alcanzado un mayor grado de desarrollo, como son la Faster Aspart (Fiasp®), la única en la actualidad comercializada, la Lispro ultra-rápida (URLi®), recientemente aprobada por la FDA, y Lispro BioChaperon, en fases menos avanzadas de investigación que las dos anteriores.

FASTER ASPART (FIASP®)

Disponible en el mercado desde 2017 y comercializado por NovoNordisk, es el primer análogo de insulina rápida de segunda generación aprobado en Europa y USA, inicialmente para su uso en adultos con diabetes. Posteriormente, se amplió la aprobación a niños desde 1 año de edad, y también para uso en sistemas de infusión continua de insulina.



En esta nueva formulación insulínica se añaden a la insulina aspart dos excipientes: niacinamida, que aumenta el flujo sanguíneo local acelerando la absorción de la insulina a ese nivel, y arginina, que actúa como estabilizante.

Los estudios de farmacocinética diseñados y que comparan faster aspart con aspart, muestran su inicio de acción más rápido (4,9 min vs 11,2 min) y una reducción del 35% en el tiempo que tarda en alcanzar el 50% de la concentración máxima. Además, se obtiene una exposición doble en los primeros 30 minutos, y triple en el caso de su administración en infusor de insulina.

Por otra parte, los estudios de farmacodinamia muestran una reducción del pico de glucemia entre 10 y 26 mg/dl a las 2 horas respecto a insulina aspart, cuando se administra inmediatamente antes de una ingesta estandarizada para los ensayos. Específicamente, tiene una acción 50% mayor en los primeros 30 minutos. Cuando esta insulina se administra en sistema de infusión continua de insulina el inicio de acción ocurre 11,8 min antes que con aspart y la disminución de la glucemia en los primeros 30 minutos se incrementa en más del 100%.

El programa de desarrollo clínico ONSET incluye 8 ensayos clínicos, y analiza la eficacia y la seguridad de esta nueva insulina

frente a aspart, en diferentes escenarios clínicos y en combinación con diferentes insulinas basales: niños y adolescentes, adultos con diabetes tipo 1 (tratados con multidosis o con sistema de infusión de insulina) y personas con diabetes tipo 2.

La conclusión de los estudios es que la insulina Fiasp® administrada 0-2 min antes de la ingesta alcanza igual descenso de HbA1c o ligeramente superior (0,15-0,17% en ONSET 1 y 7 respectivamente), pero con niveles de glucemia postprandial ligeramente más bajos. Los ensayos ONSET 4 y 5 evalúan la compatibilidad de faster aspart con sistema de infusión de insulina, así como su eficacia frente a aspart. Aunque hay una tendencia de mejora del control con faster aspart, con similar riesgo de hipoglucemia, hay una mayor tasa de hiperglucemia inexplicada y de obstrucción de catéter. Los datos de la monitorización continua de glucosa (MCG) en el ONSET 5 muestran similares datos de tiempo en rango con ambas insulinas, aunque menores incrementos a la hora y dos horas tras las ingestas, datos confirmados en dos pequeños ensayos con sistemas de asa cerrada.

Algunos de los estudios encuentran un ligero incremento en el número de hipoglucemias leves en las primeras 2 horas tras la administración de faster aspart. No se han evidenciado diferencias en tasa de hipoglucemias severas o efectos adversos.

No se dispone con esta nueva insulina de estudios de eficacia y seguridad en gestantes o durante el periodo de lactancia.

Estudios de vida real (GoBolus Study) muestran como en pacientes con diabetes tipo 1 el cambio a Fiasp® mejora HbA1c incrementando el % de tiempo en rango, con disminución del tiempo en hiperglucemia sin aumento del tiempo en hipoglucemia.

Aportaciones de personas con diabetes comunicadas en redes sociales o en foros de pacientes, muestran el dolor en la zona de inyección como efecto adverso relativamente frecuente, sobre todo con dosis superiores a 3-4 unidades. Así mismo, insisten en la importancia de individualizar el momento de su administración en relación a la ingesta, dependiendo de la cifra de glucemia y de la flecha de tendencia, siendo necesario en muchos casos modificar la ratio y la sensibilidad a la insulina.

LISPRO ULTRA-RÁPIDA (URLI; LYUMJEV™)

Aprobada por las agencias reguladoras de Japón y Unión Europea en marzo de 2020 y por la FDA en junio de 2020. Contiene dos excipientes: citrato, que aumenta la permeabilidad vascular local y treprostinil, que aumenta la vasodilatación a ese nivel.

La farmacocinética de esta insulina se caracteriza, en comparación con lispro, por una detección en sangre 11 min antes, una exposición 3 veces mayor en los primeros 30 min tras la administración (7 veces mayor en los primeros 15 minutos), y una acción más corta (41% menos de exposición más allá de las 3 horas tras la administración). Además, se demuestra una disminución del 39 al 47% en las excursiones glucémicas en las primeras 2 horas tras la ingesta. Cuando se utiliza en bomba de insulina, la exposición a la insulina es más del 50% mayor que con lispro en los primeros 15 min, sin diferencia en la exposición total.

Se han realizado 7 ensayos clínicos en fase 3 (programa PRONTO) que evalúan la eficacia y seguridad de URLI® versus lispro. Tanto en personas con diabetes tipo 1 como con diabetes tipo 2, no se observan diferencias en la reducción de HbA1c, pero sí un menor incremento de la glucemia »

EN LOS ESTUDIOS DE BOMBA DE INSULINA TAMBIÉN SE DEMUESTRA UNA ABSORCIÓN MÁS RÁPIDA Y UNA MEJORA DEL CONTROL POSTPRANDIAL, CON REDUCCIÓN DEL 45% EN LA CIFRA DE GLUCEMIA A LOS 60 MINUTOS POSTINGESTA EN TEST DE COMIDA ESTANDARIZADA

» postprandial a los 60 y 120 minutos tras un test de comida estandarizada. Los estudios de MCG muestran que este nuevo análogo, administrado inmediatamente antes de las comidas, resulta en un mejor control postprandial y un incremento del tiempo en rango, sin aumento del tiempo en hipoglucemia, comparada con lispro administrada inmediatamente antes de las comidas. Sin embargo, la administración de URLi® 20 min después de iniciada la ingesta muestra menor eficacia (similar a lispro antes de las comidas)

En los estudios de bomba de insulina también se demuestra una absorción más rápida y una mejora del control postprandial, con reducción del 45% en la cifra de glucemia a los 60 minutos postingesta en test de comida estandarizada. Aunque queda demostrada su compatibilidad con estos sistemas, se observa una mayor incidencia de cambios prematuros del set de infusión con hiperglucemias inexplicadas. Asimismo, las reacciones locales en el lugar de la infusión son más frecuentes con URLi, aunque de carácter leve y no llevan a una interrupción del tratamiento. No se han realizado ensayos clínicos en población infantil.

CONCLUSIÓN

A pesar de las diferencias en estructura y mecanismo de acción, los perfiles farmacocinéticos de ambas insulinas son bastante similares, demostrando un pico de concentración mayor y más precoz, además de una

duración de acción más corta, en comparación con los análogos de insulina rápida de primera generación.

Sin embargo, a pesar de este perfil de acción más favorable, en los ensayos clínicos prácticamente no se ha objetivado mejoría significativa del control (HbA1c) ni reducción de las hipoglucemias en los periodos interprandiales. Quizá sea debido, tal y como se observa en la práctica clínica, a la necesidad de una optimización de la dosis de insulina basal de cada paciente, mediante un ajuste individualizado, además de una modificación de los parámetros incluidos en el cálculo de la dosis de insulina prandial

Queda por definir el perfil de los pacientes que más se van a beneficiar de estas nuevas insulinas. Podría ser **una mejor opción de tratamiento** en personas con marcada hiperglucemia postprandial y en personas que realizan ingestas frecuentes, y especialmente si éstas son con alto contenido en hidratos de carbono de elevado índice glucémico. También podrían mostrar beneficio en aquellas circunstancias de dificultad para calcular el contenido de hidratos de carbono previamente a la ingesta, o en personas con mala adherencia a la recomendación de separar 15-20 minutos la inyección de insulina y la ingesta. Por el contrario, podrían **no estar indicados** en pacientes con retraso en el vaciamiento gástrico o con ingestas habituales con hidratos de bajo índice glucémico, por el riesgo, en ambos casos, de hipoglucemias en las primeras dos horas tras su administración. **D**

BIBLIOGRAFÍA

1. Davis A, Kuriakose J, Clements JN. Faster insulin aspart: a new bolus option for diabetes mellitus. *Clinical Pharmacokinetics* 2019; 58(4):421-430.
2. Owens D, Bolli G. The continuing quest for better subcutaneously administered prandial insulins: a review of recent developments and potential clinical implications. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22:743-754
3. Linnebjerg H, Zhang Q, LaBell E et al. Ultrarapid lispro (URLi) accelerates insulin lispro absorption and insulin action vs Humalog (Lispro) in patients with T1D. *Diabetes* 2019; 68 (Supplement 1):1107P <https://doi.org/10.2337/db19-1107-P>
4. Klaff L, Cao D, Dellva MA, Tobian J, Miura J, Dahl D, Lucas J, Bue-Valleskey J. Ultrarapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: results from the 26-week PRONTO-T1D study. *Diabetes Obes Metab*: 2020: 1-9 doi: 10.1111/dom.14100.
5. Rose L, Dadowaki T, Pieber T, Buchholtz K, Ekelund M, Gorst-Rasmussen A, Philis-Tsimikas A. Efficacy and safety of fast-acting insulina aspart in people with type 1 diabetes using carbohydrate counting: a post hoc analysis of two randomized controlled trials. *Diabetes Ther* 2019; 10:1029-1041
6. Danne T, Schweitzer Ma, Keuthage W, Kipper S, Kretzschmar Y, Simon J, Wiedenmann T, Ziegler R. 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* 2020; 23(4):1-11.
7. Blevins T, Zhang Q, Frias J, Jinnouchi H, Chang A. Randomized double-blind clinical trial comparing ultrarapid lispro with lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: PRONTO- T2D. *Diabetes Care* 2020 Jul 2;dc192550.
8. Klonoff DC, Evans ML, Lane W, Kempe HP, Renard E, DeVries JH, Graungaard T, Hyseni A, Gondolf T, Battelino T. 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 Apr;21(4):961-967.