



ORIGINAL

Impacto de *faster aspart* sobre el control glucémico en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 en tratamiento con un sistema integrado



Jesús González de Buitrago Amigo^{a,*}, Ana González García^a,
Paula Díaz Fernández^b, Mercedes Fernández Llamas^a, María Luz Tejado Bravo^a,
Jorge M. de Nicolás Jiménez^c y Marta Ferrer Lozano^d

^a Servicio de Pediatría, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, España

^c Centro de Salud Zona Centro, Cáceres, España

^d Unidad de Endocrinología Pediátrica y del Adolescente, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 9 de junio de 2020; aceptado el 3 de noviembre de 2020

Disponible en Internet el 29 de diciembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Insulina *faster aspart*;
Diabetes tipo 1;
Sistema integrado;
Edad pediátrica

Resumen

Introducción y objetivos: El control glucémico postprandial es fundamental para conseguir los objetivos metabólicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). La nueva insulina *faster aspart* presenta un perfil farmacológico caracterizado por una absorción e inicio de acción más rápidos, mayor disponibilidad precoz y menor incremento de la glucosa postprandial. El objetivo principal del estudio fue analizar su eficacia en pacientes con DM1 tratados con un sistema integrado.

Pacientes y métodos: Estudio analítico, longitudinal, prospectivo y multicéntrico, evaluando el empleo de *faster aspart* durante tres meses en pacientes en edad pediátrica con DM1 con sistema integrado MiniMed640G[®] tratados previamente con insulina aspart. Al inicio y final del estudio se analizaron para posterior comparación: glucosa media, porcentajes de tiempo en objetivo, tiempo en hipoglucemia e hiperglucemia, área bajo la curva (AUC) < 70 y > 180 mg/dL, glucosa media pre y postprandial en comidas principales, necesidades diarias de insulina, porcentaje basal/bolo y HbA1c. Se registraron complicaciones agudas y eventos adversos, y se evaluó grado de satisfacción mediante encuesta.

Resultados: Se incluyeron 31 pacientes de $13,49 \pm 2,42$ años de edad con DM1 de $7,0 \pm 3,67$ años de evolución. *Faster aspart* se asoció con menor porcentaje de tiempo en hiperglucemia > 180 mg/dL ($25,8 \pm 11,3$ vs. $22,4 \pm 9,5$; $p = 0,011$) y > 250 mg/dL ($5,2 \pm 4,9$ vs. $4,0 \pm 3,6$; $p = 0,04$) y AUC > 180 mg/dL ($10,8 \pm 6,5$ vs. $9,3 \pm 6,1$; $p = 0,03$), incrementándose el tiempo en

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesusglezbuitrago@hotmail.com (J. González de Buitrago Amigo).

objetivo ($71,4 \pm 10,0$ vs. $74,3 \pm 9,2$; $p = 0,03$) sin aumentar hipoglucemias. Las necesidades de insulina, porcentajes basal/bolo y HbA1c no se modificaron significativamente. *Faster aspart* fue bien tolerada y valorada por los participantes.

Conclusiones: *Faster aspart* consigue un mejor control glucémico, aumentando el tiempo de glucosa en objetivo en niños y adolescentes con DM1 en tratamiento con un sistema integrado. © 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Faster aspart insulin;
Type 1 diabetes mellitus;
Sensor-augmented pump;
Children

The impact of «faster aspart» on blood glucose control in children and adolescents with type 1 diabetes treated using a sensor-augmented insulin pump

Abstract

Background and aims: Post-prandial glucose control is essential to achieve metabolic goals in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). The new «faster aspart» insulin has a pharmacological profile noted for its faster absorption and onset of action, and increased early availability, resulting in improved blood glucose control after meals. The main objective of the study was to analyse the efficacy of «faster aspart» vs. «insulin aspart» in children and adolescents with DM1 on sensor-augmented pump treatment.

Patients and methods: Multicentre, longitudinal and prospective analytical trial evaluating the use of faster aspart insulin for three months in children with T1DM with MiniMed640G® sensor-augmented pumps previously treated with aspart insulin. At the beginning and end of the study the following variables were analysed for subsequent comparison: mean sensor glucose, percentage of time in range, hypoglycaemia and hyperglycaemia, area under the curve (AUC) < 70 and > 180 mg/dL, mean sensor glucose pre and postprandial in main meals, daily insulin requirements, basal/bolus percentage, and HbA1c. Acute complications, adverse events and satisfaction survey were assessed.

Results: The study included 31 patients with a mean of 13.49 ± 2.42 years of age and with T1DM of 7.0 ± 3.67 years of onset. The use of faster aspart was associated with lower time in hyperglycaemia > 180 mg/dL (25.8 ± 11.3 vs. 22.4 ± 9.5 ; $p = 0.011$) and > 250 mg/dL (5.2 ± 4.9 vs. 4.0 ± 3.6 ; $p = 0.04$), lower AUC > 180 mg/dL (10.8 ± 6.5 vs. 9.3 ± 6.1 ; $p = 0.03$), and increased time in range (71.4 ± 10.0 vs. 74.3 ± 9.2 ; $p = 0.03$). No significant changes in hypoglycaemia, HbA1c, insulin requirements, and basal/bolus percentages were detected. Faster aspart was safe and well-evaluated by patients and caregivers.

Conclusions: Faster aspart achieves better glycaemic control by increasing glucose time in range in children and adolescents with T1DM on treatment with sensor-augmented pumps.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se caracteriza por hiperglucemia en ayunas y postingesta secundaria a una deficiente secreción de insulina debida a la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas. Los resultados del *Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)*^{1,2} y, posteriormente, los del *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (EDIC)*³ demostraron la importancia de mantener cifras de glucemia cercanas a la normalidad para evitar las complicaciones microvasculares en personas con DM1. En adelante, el objetivo del tratamiento fue conseguir unas cifras de glucemia y hemoglobina glicosilada (HbA1c) lo más cercanas a la normalidad desde el inicio de la enfermedad. Sin embargo, los cambios de peso, composición corporal y sensibilidad insulínica dificultan la terapia en niños y adolescentes, de modo que solo una minoría alcanzan

los objetivos glucémicos recomendados por las sociedades científicas^{4,5}.

En la actualidad, el régimen de elección es la terapia intensiva basal-bolo que pretende remedar la secreción fisiológica pancreática mediante múltiples dosis de insulina subcutánea (MDI) o infusión subcutánea continua de insulina (ISCI)⁶. De implantación progresivamente creciente en las últimas dos décadas⁷, la terapia con ISCI se asocia a una mejoría del control glucémico y menor riesgo de hipoglucemia grave en comparación con la terapia con MDI⁸.

El control de la glucemia postprandial es un componente esencial para alcanzar los objetivos de HbA1c recomendados por las distintas sociedades científicas^{9,10}, especialmente en aquellos pacientes con buen control global¹¹. Asimismo, diversos estudios epidemiológicos respaldan que la hiperglucemia postprandial se asocia con un incremento del riesgo cardiovascular y de la mortalidad^{12,13}, si bien los estudios

de intervención en pacientes no han sido concluyentes^{14,15}. En sujetos sanos, la presentación del alimento y el inicio de la ingesta estimulan una rápida liberación de insulina que suprime la secreción de glucagón (y con ello su estímulo sobre la producción hepática de glucosa) y promueve la captación periférica de glucosa, limitando la elevación postprandial de la glucemia. Este complejo y sofisticado sistema de regulación se encuentra alterado en pacientes con DM condicionando una mayor hiperglucemia postprandial. Así, la insulina ideal para utilizar en bolos sería una de inicio de acción muy rápido, con un pico breve y una vida media también muy corta.

En comparación con la insulina regular, los análogos de insulina de acción rápida o AAR (lispro, aspart y glulisina) presentan un inicio de acción más rápido (10-15 minutos) y una vida media más corta. Sin embargo, pese a estos avances en su formulación, los AAR continúan careciendo de un pico de acción lo suficientemente rápido para controlar la hiperglucemia postprandial y suprimir la producción hepática de glucosa^{16,17}, presentando además una duración más larga en comparación con la insulina secretada de forma endógena.

En pacientes portadores de sistemas integrados (ISCI con monitorización continua de glucosa intersticial), el retraso en la absorción y acción del AAR, sumado al decalaje en las lecturas de glucosa en líquido intersticial por el sensor y un algoritmo integrador eficaz, constituye uno de los grandes retos para la consecución del asa cerrada (páncreas artificial)¹⁸.

La nueva insulina *faster aspart* es una formulación de insulina aspart que contiene dos excipientes adicionales: nicotinamida (vitamina B3) y L-arginina. La nicotinamida es responsable de una absorción más rápida al incrementar inicialmente los monómeros de aspart en el depósito subcutáneo y producir un efecto vasodilatador local transitorio¹⁹. La L-arginina actúa como agente estabilizante. En estudios de farmacocinética y farmacodinámica, la administración subcutánea de *faster aspart* muestra en comparación con aspart una aparición en la circulación dos veces más precoz, presentando en los primeros 30 minutos una exposición a la insulina dos veces mayor y una acción insulínica aproximadamente un 74% superior²⁰. Además, aunque la concentración máxima alcanzada y el total de exposición a la insulina no difieren, el fin del efecto hipoglucemiante ocurre 12-14 minutos antes con *faster aspart* que con aspart. La variabilidad de acción de *faster aspart*, tanto inter como intraindividual, es baja y comparable con la de aspart. Resultados similares se han observado en estudios con niños y adolescentes con DM1²¹. Administrada mediante ISCI, el perfil de absorción de *faster aspart* resulta ser aún mejor que con MDI, simulando más fielmente la secreción fisiológica de insulina. La exposición temprana a *faster aspart* es tres veces mayor y su efecto hipoglucemiante aproximadamente un 100% superior en los 30 primeros minutos, adelantándose el fin de su efecto hipoglucemiante 24 minutos en comparación con aspart²². En niños y adolescentes, la administración preprandial de *faster aspart* se asoció a una reducción significativa de la hiperglucemia postprandial comparada con aspart, sin riesgos adicionales²³. En el mismo estudio, en términos de HbA1c, el empleo postprandial de *faster aspart* demostró su no inferioridad respecto a aspart, mientras que administrada de forma preprandial se asoció a una HbA1c significativamente menor.

El objetivo principal de este estudio es evaluar la repercusión del empleo de *faster aspart* sobre el control glucémico en niños y adolescentes con DM1 tratados con sistema integrado.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Entre julio y octubre de 2019, se llevó a cabo un estudio analítico, longitudinal y prospectivo, con pacientes con DM1 en seguimiento en las Unidades de Diabetes Infanto-Juvenil de los Hospitales San Pedro de Alcántara (Cáceres) y Virgen del Puerto (Plasencia).

Participantes

Los criterios de inclusión para formar parte del estudio fueron: pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de DM1, tiempo de evolución de la enfermedad superior a un año y tratamiento previo durante al menos tres meses con sistema integrado MiniMed640G-SmartGuard® (Medtronic®, Northridge, CA) que empleaban insulina aspart. Se recogió por escrito el consentimiento informado de padres y pacientes ≥ 12 años. Cuando se llevó a cabo el reclutamiento, *faster aspart* disponía de indicación únicamente en pacientes mayores de 18 años con DM1 y DM2, aunque los estudios para su aprobación en edad pediátrica ya habían sido presentados y era inminente la ampliación de su indicación a pacientes a partir de un año de edad. Por este motivo, se recogió también consentimiento informado para su empleo.

El sistema integrado MiniMed640G-SmartGuard® suspende automáticamente la infusión de insulina cuando se prevé un descenso de la glucosa intersticial en los siguientes 30 minutos hasta 20 mg/dL por encima del límite preestablecido, siempre y cuando el valor de glucosa en el momento de la suspensión se encuentre 70 mg/dL o menos por encima de dicho umbral, permaneciendo suspendida la infusión de 30 minutos a dos horas. El aporte de insulina se reanuda de forma automática cuando la cifra de glucosa intersticial sea al menos 20 mg/dL superior a la cifra umbral y se prevea que en los siguientes 30 minutos se situará al menos 40 mg/dL por encima; el paciente puede reiniciar voluntariamente en cualquier momento la infusión si lo estima oportuno. Aquellos pacientes en cuya bomba no estaba activada la suspensión predictiva antes de hipoglucemia al iniciar el estudio, mantuvieron dicha función desactivada durante los siguientes tres meses para evitar que las diferencias encontradas pudieran ser atribuibles a esta modificación. La monitorización de glucosa (MCG) a tiempo real se realizó con el sensor Guardian®Sensor 3 y el transmisor Guardian®Link 3 (Medtronic®).

Métodos

Se efectuó inicialmente una descarga de los datos registrados en la bomba correspondientes al último mes mediante el software CareLink® (Medtronic®): tiempo de uso de la MCG, glucosa intersticial media del último mes, coeficiente de variación (cV), glucosa intersticial media antes y dos

horas después de las principales comidas, porcentaje de tiempo en objetivo (70-180 mg/dL), hipoglucemia (< 70 y < 54 mg/dL) e hiperglucemia (> 180 y > 250 mg/dL), área bajo la curva (AUC) en hipoglucemia (< 70 mg/dL) e hiperglucemia (> 180 mg/dL), necesidades diarias de insulina y porcentaje basal/bolo. Los límites del porcentaje de tiempo en objetivo, hiperglucemia e hipoglucemia se establecieron atendiendo a las recomendaciones consensuadas recientemente a nivel internacional²⁴. Asimismo, se recogieron datos de antropometría (índice de masa corporal [IMC]²⁵, desarrollo puberal) y se llevó a cabo una determinación de HbA1c (Afinion 2®, Abbott).

Durante los siguientes tres meses, los pacientes emplearon *faster aspart* en la bomba de insulina. Las familias fueron informadas al inicio del estudio acerca del perfil de acción de la nueva insulina y de la probable necesidad de reducir tiempos de espera entre bolo e inicio de ingesta. Se informó igualmente de la posibilidad de precisar cambios en la configuración de la bomba según los perfiles glucémicos obtenidos con *faster aspart*. Al margen de esta información, se mantuvieron las revisiones habituales en consulta sin que se realizara un seguimiento más estrecho ni formación adicional. Los pacientes continuaron empleando la información ofrecida por el sensor y modificando su actuación según flechas de tendencia del mismo modo en que lo venían realizando, de acuerdo con la formación recibida con anterioridad, sin que se dieran nuevas pautas al respecto.

Al finalizar el estudio, se llevó a cabo la recogida de las mismas variables registradas al inicio, así como de los problemas o eventos adversos detectados. Los padres y pacientes rellenaron también una encuesta de satisfacción en la que evaluaban del 1 al 5 el grado de satisfacción experimentado con la nueva insulina (1 = muy insatisfecho, 2 = insatisfecho, 3 = aceptable, 4 = satisfecho, 5 = muy satisfecho), así como su deseo o no de continuar empleándola.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 24 para Windows® (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY). La comparación de variables continuas se llevó a cabo mediante la prueba «t» de Student para datos relacionados si seguían una distribución normal y mediante el test de Wilcoxon si no lo hacían. Se estableció umbral de significación $p < 0,05$ para todas las pruebas estadísticas realizadas.

Resultados

De un total de 45 pacientes que cumplían criterios de inclusión, aceptaron participar en el estudio 32 (17 mujeres y 15 varones), 81% púberes, con una edad media de $13,49 \pm 2,42$ años y un tiempo medio de evolución de la enfermedad de $7,0 \pm 3,67$ años. El tiempo medio transcurrido desde el debut hasta el inicio de la terapia con ISCI era de $2,23 \pm 2,57$ años. El resto de características basales de la muestra quedan recogidas en la [tabla 1](#). Seis pacientes que aún no habían configurado en su bomba la suspensión predictiva antes de hipoglucemia mantuvieron esta función desactivada durante el período de estudio, empleando únicamente las alarmas previamente establecidas. Una

Tabla 1 Características basales de la muestra

	Media +/- DE	Rango
Edad (años)	13,49 ± 2,42	(7,07-17,27)
Evolución DM (años)	7,0 ± 3,67	(1,94-15,83)
Edad al inicio ISCI (años)	8,71 ± 3,81	(0,95-14,07)
IMC (DE)	0,05 ± 1,00	(-1,36-2,03)
Necesidades insulina (UI/kg/día)	0,83 ± 0,16	(0,45-1,09)
Basal (%)	43,72 ± 8,27	(29-59)
Bolus (%)	56,47 ± 8,47	(41-71)
HbA1c (%)	6,95 ± 0,54	(5,7-8,4)
Nº glucemias capilares/día	5,91 ± 1,40	(2,5-8,3)
Glucosa intersticial media (mg/dL)	148,69 ± 15,97	(113-196)

participante abandonó el estudio por dolor abdominal sin coincidencia con los bolos. El tiempo medio de uso de la MCG fue del 82,6% al inicio del estudio y del 86,3% al finalizar el mismo.

El análisis comparativo de los datos correspondientes al inicio del estudio y al último mes de uso de *faster aspart* reveló un descenso significativo de la glucosa intersticial media que pasó de 149 ± 16 a 145 ± 14 mg/dL ($p = 0,04$). El porcentaje de tiempo en objetivo (70-180 mg/dL) experimentó un aumento del $71,4 \pm 10,0$ a $74,3 \pm 9,2\%$ ($p = 0,03$). Disminuyó tanto el porcentaje de tiempo en hiperglucemia > 180 mg/dL ($25,8 \pm 11,3$ vs. $22,4 \pm 9,5\%$; $p = 0,011$) como > 250 mg/dL ($5,2 \pm 4,9\%$ vs. $4,0 \pm 3,6\%$ ($p = 0,035$)). El AUC > 180 mg/dL se redujo también de forma significativa al pasar de $10,8 \pm 6,5$ a $9,3 \pm 6,1$ ($p = 0,03$). El tiempo en hipoglucemia (tanto < 70 como < 54 mg/dL) así como el AUC < 70 mg/dL aumentaron con el empleo de *faster aspart* pero sin alcanzar una diferencia significativa ([figs. 1 y 2](#)), tanto al analizar la muestra globalmente como al considerar separadamente los pacientes con y sin suspensión predictiva antes de hipoglucemia. La comparación entre ambos grupos no reveló diferencias significativas al inicio ni al final de estudio en cuanto al porcentaje de tiempo en hipoglucemia. El CV no se modificó significativamente ($34,5$ vs. $35,1$; $p > 0,03$). Se observó una tendencia descendente en la cifra de HbA1c ($6,95$ a $6,85\%$) aunque nuevamente la diferencia no fue significativa. No se registraron hipoglucemias graves ni episodios de cetoacidosis aguda durante el estudio.

Al comparar la glucosa intersticial media antes y dos horas después de las principales ingestas (desayuno, comida y cena) se observó únicamente un descenso significativo del control postprandial tras la comida ($156,9 \pm 22,0$ vs. $143,0 \pm 23,9$; $p < 0,001$). No se hallaron diferencias significativas al comparar las cifras de glucosa preprandial ni los valores postprandiales de desayuno y cena ([fig. 3](#)).

Las necesidades de insulina ajustadas por peso y su distribución en forma de basal/bolos no se modificaron de forma significativa tras el cambio de insulina. El IMC tampoco experimentó cambios significativos.

De las 31 familias que finalizaron el estudio, respondieron a la encuesta de satisfacción 28 cuidadores y 26 pacientes (cuatro de los cinco pacientes que no contestaron no contaban con madurez suficiente para responder). De ellos, el



Figura 1 Porcentajes de tiempo en objetivo (70-180 mg/dL), hipoglucemia (< 70 y < 54 mg/dL) e hiperglucemia (> 180 y > 250 mg/dL) al inicio y al final del estudio.

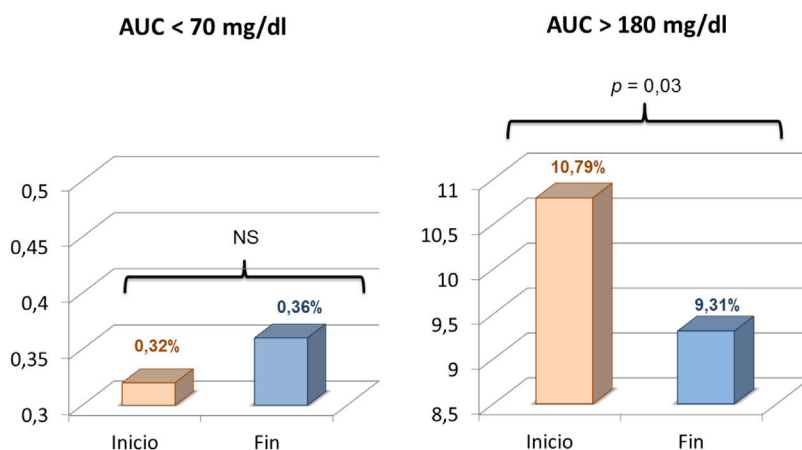


Figura 2 Área bajo la curva (AUC) < 70 y > 180 mg/dL al inicio y al final del estudio.

85% de los pacientes y el 71% de los cuidadores se mostraron satisfechos o muy satisfechos con *faster aspart* (fig. 4). Al ser preguntados acerca de su deseo de continuar utilizando la nueva insulina el 75% de los padres y el 72% de los pacientes que contestaron lo hicieron afirmativamente (fig. 5). Los 31 participantes que concluyeron el estudio continuaron finalmente empleando *faster aspart* en el equipo de infusión.

El principal inconveniente/efecto adverso referido fue la sensación de dolor leve o prurito coincidiendo con la infusión de los bolos. La lista completa de comentarios referidos al respecto queda recogida en la tabla 2.

Discusión

Desarrollado con objeto de mimetizar más fielmente la respuesta pancreática ante la ingesta, el perfil farmacológico de *faster aspart* ha demostrado en diferentes estudios un mejor control de la glucemia postprandial^{26,27}. Debido a

que solo en fechas recientes ha sido autorizado su empleo en pacientes mayores de un año, la bibliografía disponible acerca de su uso en niños y adolescentes en general, y tratados con sistemas integrados en particular, es aún muy limitada. Este trabajo supone el primer estudio prospectivo en nuestro país del que tenemos conocimiento evaluando *faster aspart* en población pediátrica con DM1 tratada con sistema integrado con la metodología descrita, en vida real, fuera de un entorno clínico controlado.

Los resultados del presente estudio sugieren que la cinética de absorción acelerada de *faster aspart* se asocia, en comparación con *aspart*, a una mejoría significativa del control glucémico en pacientes con sistema integrado, incrementándose el tiempo en objetivo y disminuyendo el tiempo en hiperglucemia, sin aumentar significativamente el tiempo en hipoglucemia. Dado el perfil farmacológico de *faster aspart*, sería lógico pensar que el menor tiempo en hiperglucemia se debe a un mejor control de la excursión postprandial. Es sabido que en pacientes con buen control glucémico global, como es el caso de los participantes en

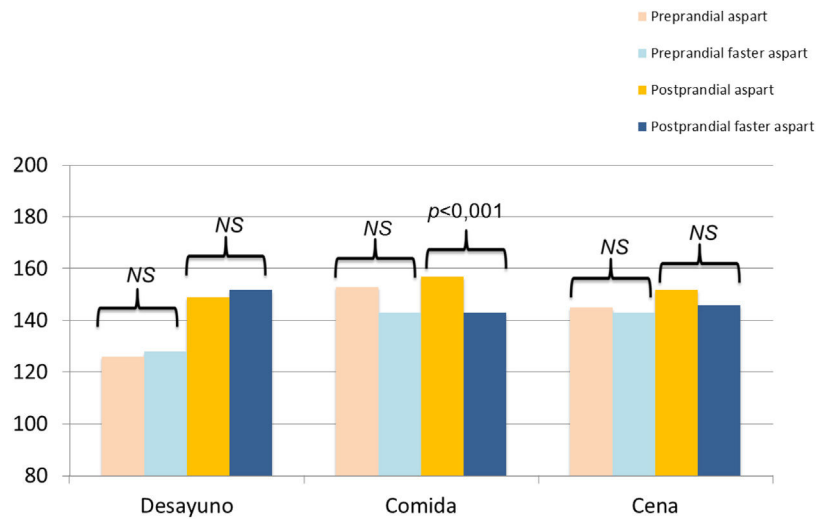


Figura 3 Valores de glucosa media intersticial antes y después de las principales comidas. NS: no significativo.

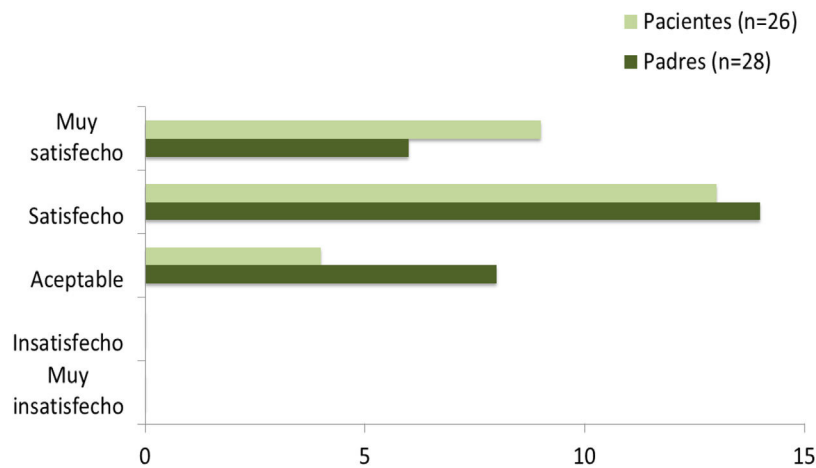


Figura 4 Valoración de padres y pacientes de *faster aspart*.

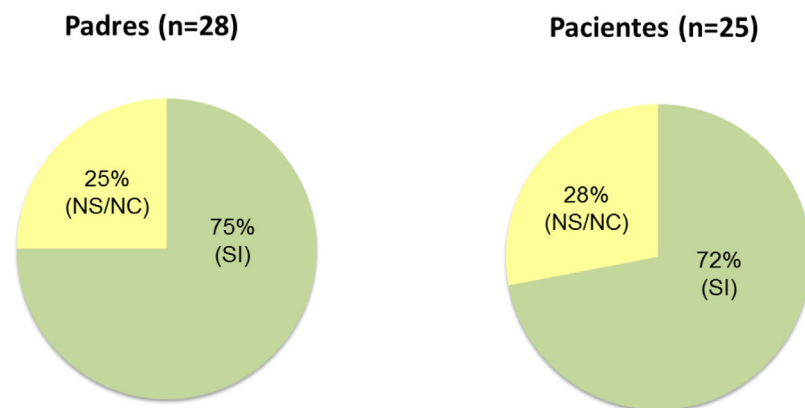


Figura 5 Deseo de padres y pacientes sobre continuar uso de *faster aspart*. NS/NC: no sabe/no contesta.

este estudio, la mejoría está ligada precisamente a un mayor control de la hiperglucemia postprandial¹¹. Sin embargo, únicamente encontramos una mejoría significativa de la glucosa postprandial en la comida principal. Esto podría

deberse a que el análisis postprandial efectuado por el *software* de descarga de la bomba se ha realizado a las dos horas del bolo. Considerando que la disponibilidad de insulina con *faster aspart* en ISCI es unas tres veces mayor que con aspart

Tabla 2 Eventos adversos referidos por los participantes

Eventos adversos

Dolor leve/sensación urente con los bolos (n = 9).
Hipoglucemias (n = 8).
Burbujas al cargar reservorio (n = 4).
Mayor inestabilidad glucémica inicialmente (n = 3).
Menor efectividad de los bolos correctores (n = 2).
Oclusión del equipo /saturación de la zona de infusión (n = 1).

en los 30 primeros minutos²⁸, hubiera sido deseable obtener datos del postprandial temprano (una hora después del bolo) que tal vez hubieran revelado diferencias más notables, explicando mejor el descenso del porcentaje de tiempo en hiperglucemia. Tanto en población pediátrica como en adultos, otros estudios^{23,27} han demostrado menor elevación de la glucosa intersticial una y dos horas después del bolo al comparar aspart vs. *faster aspart* a favor de esta última.

La HbA1c disminuyó ligeramente con el uso de *faster aspart* aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. De acuerdo con lo observado en otros estudios, un incremento del tiempo en objetivo del 10% (2,4 horas al día) se asocia a un descenso de la HbA1c de aproximadamente 0,6%^{29,30}. En nuestro trabajo, el empleo de *faster aspart* se asoció a un incremento del tiempo en objetivo modesto aunque significativo, de casi el 3%, lo cual podría explicar la tendencia observada a un descenso de la HbA1c (0,1%).

El estudio ONSET 5²⁷ evaluó la eficacia de *faster aspart* vs. aspart en 472 adultos con DM1 en tratamiento con ISCI durante 16 semanas. Sin embargo, por motivos no del todo claros, la reducción de la HbA1c fue superior en el grupo tratado con aspart pese a que el grupo tratado con *faster aspart* consiguió un mejor control de la glucemia postprandial. La necesidad de un ajuste de basales y bolos tras el cambio a *faster aspart* podría ser la causa de dicha discrepancia³¹. Aunque el cambio de insulina aspart a *faster aspart* se realice con una equivalencia 1:1³², no se dispone actualmente de recomendaciones bien definidas y consensuadas en lo que al uso de *faster aspart* en ISCI se refiere. En nuestro estudio, no encontramos diferencias en la dosis total de insulina diaria ajustada por peso ni en la distribución de la misma entre basal y bolos al pasar de aspart a *faster aspart*. Tampoco se encontraron diferencias en el estudio ONSET 7²³, llevado a cabo también en población pediátrica, si bien en este caso los pacientes se hallaban en tratamiento con MDI. Aún así, de acuerdo con lo apuntado por otros autores a partir de la experiencia derivada de la práctica clínica³¹, conviene hacer énfasis en la necesidad de revisar la configuración de la bomba tras cambiar a *faster aspart*, siendo de gran ayuda para ello la MCG, así como un adecuado conocimiento de la composición de los alimentos y de su índice glucémico. De igual modo, el empleo de diferentes tipos de bolo también debería ser tenido en cuenta dado que podría influir en el tiempo de insulina activa³³.

El período postprandial precoz generalmente se caracteriza por una baja incidencia de hipoglucemias, sin embargo, en algunos estudios, *faster aspart* se ha asociado con un mayor riesgo de hipoglucemia entre las una a dos horas postingesta^{26,27}. Nuestro estudio ha valorado la glucosa

postprandial a las dos horas de la administración del bolo, sin distinguir entre período postprandial temprano y tardío. En las apreciaciones de los participantes recogidas al finalizar el estudio, encontramos que ocho pacientes referían hipoglucemias postprandiales o rápido descenso de la glucosa intersticial tras el bolo. Dada la absorción acelerada de *faster aspart*, parece prudente replantear el tiempo de espera entre bolo e ingesta, así como valorar la necesidad de efectuar ajustes en los bolos para evitar las hipoglucemias en el período postprandial temprano en caso de ingesta retrasada, alto contenido de grasa o en pacientes con gastroparesia³². Por otro lado, el mejor solapamiento entre la acción de *faster aspart* y la elevación de la glucemia postprandial reduciría el riesgo de hipoglucemias tardías (a las tres a cuatro horas) observado con los AAR³⁴, aunque esto tampoco ha sido analizado en nuestro trabajo. Es preciso señalar que algunos de los estudios realizados valoraban la glucemia postprandial tras una ingesta líquida estándar^{26,27}. Sin embargo, en estudios que como el presente evalúan experiencias en vida real, elegir el momento óptimo para valorar adecuadamente la glucemia postprandial puede resultar discutible.

Resulta llamativo que el análisis por separado de los pacientes que tenían configurada la parada predictiva y los que no, no revela diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a porcentaje de tiempo en hipoglucemia. Sería de esperar un mayor tiempo en hipoglucemia en los pacientes sin parada predictiva, tanto antes como después del estudio; sin embargo, probablemente debido al pequeño tamaño muestral, no se objetiva dicha diferencia.

Paralelamente, es también muy posible que los distintos algoritmos y guías prácticas de recomendaciones acerca del modo de actuación con base en las tendencias proporcionadas por la MCG^{35,36} deban ser igualmente revisados y adaptados a las características de *faster aspart*.

Los eventos adversos referidos al finalizar el estudio corroboran la seguridad y buena tolerancia de *faster aspart* reportada en otros estudios^{23,27,34}. La sensación dolorosa ó urente con los bolos, inconveniente más frecuentemente señalado en nuestro estudio, ya había sido descrita previamente³¹. La menor efectividad de los bolos correctores respecto a lo esperado también ha sido referida por algunos usuarios, replanteándose la idoneidad de modificar el tiempo de insulina activa. Otros problemas descritos fueron la aparición de burbujas al cargar el reservorio y la necesidad de realizar cambios del equipo de infusión con mayor frecuencia. Esto último, referido por un solo paciente, ya había sido reportado con anterioridad³¹, si bien un estudio previo determinó una compatibilidad similar de aspart y *faster aspart* al ser empleadas en ISCI³⁷.

Salvo una paciente que abandonó el estudio por dolor abdominal (sin coincidencia con los bolos), la totalidad de los participantes continuaron empleando *faster aspart* finalizados los tres meses de estudio. La posibilidad de acortar los tiempos de espera entre administración de bolos e ingesta (especialmente en caso de hiperglucemia preprandial) se convierte en una gran ventaja, pues en la vida real la experiencia nos muestra que con frecuencia, y en contra de lo recomendado, los pacientes prescinden de dicho intervalo de tiempo o esperan insuficientemente³⁸. Asimismo, se facilita un mejor control en aquellos pacientes con un comportamiento impredecible en relación a la ingesta y que

precisan administrar el bolo tras la misma (por ej., lactantes, malos comedores o en enfermedades intercurrentes).

El diseño de nuestro estudio limita la fortaleza de las conclusiones extraídas al no tratarse de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego. A ello se añade el pequeño tamaño muestral y el hecho de que el estudio se haya realizado en pacientes con buen control glucémico. Aunque en pacientes que parten de un peor control resulta más probable encontrar una mejoría significativa tras una intervención³⁹, el presente estudio evidencia que incluso en pacientes motivados con buen control glucémico existe aún margen para seguir mejorando.

En resumen, de forma concordante con publicaciones previas, este estudio apoya el potencial beneficio de *faster aspart* en la terapia con ISCI. Su empleo en niños y adolescentes con DM1 y sistema integrado se asocia a una reducción de la cifra de glucosa intersticial media, disminución del tiempo e intensidad de las hiperglucemias e incremento del tiempo en objetivo, sin aumento significativo de las hipoglucemias. Se observa una tendencia descendente, aunque no significativa en la cifra de HbA1c. Aunque debe valorarse la necesidad de realizar modificaciones en la configuración de la bomba tras el cambio de insulina, no observamos diferencias significativas en las necesidades de insulina ni en la proporción basal/bolos. *Faster aspart* es segura y bien valorada. La limitada evidencia en la práctica clínica actualmente disponible suscita la necesidad de realizar nuevos estudios para definir mejor la verdadera utilidad de *faster aspart* y optimizar su beneficio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977–86.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr.* 1994;125:177–88.
- Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care.* 1999;22:99–111.
- DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19:105–14.
- Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21:66–72.
- Danne T, Philip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19:115–35.
- Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, Foster NC, Hofer SE, Allgrove J, et al. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large transatlantic paediatric registries. *Diabetologia.* 2016;59:87–91.
- Fatourechchi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:729–40.
- Ampudia-Blasco FJ. Hiperglucemia posprandial y variabilidad glucémica: nuevos objetivos de control de la diabetes. *Av Diabetol.* 2010;26:29–34.
- American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43:S163–82.
- Monnier L, Lapinsky H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care.* 2003;26:881–5.
- Standl E, Schnell O, Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and glycemic variability: should we care? *Diabetes Care.* 2011;34:120–7.
- Bergman N, Chetrit A, Roth J, Dankner R. One-hour post-load plasma glucose level during the OGTT predicts mortality: observations from the Israel study of glucose intolerance, obesity and hypertension. *Diabet Med.* 2016;33:1060–6.
- Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld H, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003;290:486–94.
- NAVIGATOR Study Group Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010;362:1463–76.
- Biester T, Kordonouri O, Danne T. Pharmacotherapy of type 1 diabetes in children and adolescents: more than insulin? *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2018;9:157–66.
- Heinemann L, Muchmore DB. Ultrafast-acting insulins: state of the art. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6:728–42.
- Gingras V, Taleb N, Roy-Fleming A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. The challenges of achieving postprandial glucose control using closed-loops systems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:245–56.
- Kildegard J, Buckley ST, Nielsen RH, Povlsen GK, Seested T, Ribel U, et al. Elucidating the mechanism of absorption of fast-acting insulin aspart: the role of niacinamide. *Pharm Res.* 2019;36:49.
- Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H. A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:551–9.
- Fath M, Danne T, Biester T, Erichsen L, Kordonouri O, Haahr H. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescent with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2017;18:903–10.
- 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.
- Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, Laffel LM, Rao PV, Deenadayalan S, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart, both in combination with insulin degludec, in children and adolescents with type 1 diabetes: the onset 7 trial. *Diabetes Care.* 2019;42:1255–62.

24. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biesler T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42:1593–603.
25. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López Sigüero JP, Sánchez González E, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr*. 2008;68:552–69.
26. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycaemic 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.
27. Klonoff DC, Evans ML, Lane W, Kempe HP, Renard E, DeVries JH, 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.
28. Bode BW, Johnson JA, Hyyel L, Tamer SC, Demissie M. Improved postprandial glycaemic control with faster-acting insulin aspart in patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19:25–33.
29. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlston AL, Johnson ML, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13:614–26.
30. Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21:81–5.
31. Evans M, Ceriello A, Danne T, De Block C, De Vries JH, Lind M, et al. Use of fast-acting insulin aspart in insulin pump therapy in clinical practice. *Diabetes Obes Metab*. 2019:1–9.
32. European Medicines Agency. Summary of the European Public Assessment Report on Fiasp. 2017. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fiasp>.
33. Regittnig W, Urschitz M, Lehki B, Wolf M, Kojzar H, Mader JK, et al. Insulin bolus administration in insulin pump therapy: effect of bolus delivery speed on insulin absorption from subcutaneous tissue. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21:44–50.
34. Buse JB, Carlson AL, Komatsu M, Mosenzon O, Rose L, Liang B, 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.
35. Pettus J, Edelman SV. Recommendations for using real-time continuous glucose monitoring (rtCGM) for insulin adjustments in type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11:138–47.
36. Laffel LM, Aleppo G, Buckingham BA, Forlenza GP, Rasbach LE, Tsalikian E, et al. A practical approach using trend arrows on the Dexcom G5 CGM system to manage children and adolescents with diabetes. *J Endocr Soc*. 2017;1:1461–70.
37. Zijlstra E, Demissie M, Graugaard T, Heise T, Nosek L, Bode B. Investigation of pump compatibility of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in subjects with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12:145–51.
38. Overmann H, Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;43:137–42.
39. Ahern JAH, Boland EA, Doane R, Ahern JJ, Rose P, Vincent M, et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatr Diabetes*. 2002;3:10–5.