

INSULINA HUMANA (INHALADA)

EXUBERA[?] (Pfizer)

DIABETES MELLITUS DE TIPO 2

La diabetes mellitus es, en realidad, un conjunto de enfermedades metabólicas de etiología y clínica heterogénea, cuya característica común es la presencia de **hiperglucemia**, como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la misma o ambas.

Básicamente, la diabetes se desdobra en los siguientes tipos:

- Diabetes tipo 1, de etiología autoinmune o idiopática. En este tipo de diabetes hay una pérdida absoluta de las células que producen insulina en el páncreas. De ahí que el tratamiento con insulina sea indispensable para la supervivencia del paciente.
- Diabetes tipo 2, donde hay una combinación de la resistencia al efecto de la insulina en los tejidos con una sobreproducción inicial (aunque insuficiente para cubrir las mayores necesidades derivadas de la resistencia); con el paso del tiempo, la producción de insulina puede disminuir ante el fallo del páncreas por mantener una producción más alta de lo normal.
- Otros tipos específicos, generalmente asociados a defectos genéticos que afectan a la función de las células beta pancreáticas, o la acción de la insulina, asociada a alteraciones del páncreas exocrino, a endocrinopatías, a infecciones, a síndromes genéticos, o inducida por fármacos.
- Diabetes gestacional

Fisiológicamente hay una producción constante de insulina a lo largo de 24 horas – insulina basal – que está acompañada por picos bruscos de mayor producción para cubrir las necesidades metabólicas derivadas de la digestión de las comidas.

La hiperglucemia es la responsable principal de las complicaciones de la diabetes: retinopatía, nefropatía y neuropatía. En consecuencia un control estricto de la glucemia debe prevenirlas, procurando imitar la secreción natural de la insulina, mediante la combinación de una o más inyecciones de insulina de acción prolongada para proporcionar los niveles basales, y dos a tres inyecciones de acción corta para cubrir la hiperglucemia postprandial, es decir, la asociada a las comidas. Esta forma de tratamiento con insulina se conoce como **tratamiento intensivo**. Como alternativa a éste, se puede utilizar la infusión continua de insulina subcutánea, mediante **bombas de infusión**, aunque su uso no está, ni mucho menos, generalizado.

La terapia intensiva con insulina ha demostrado en términos clínicos su eficacia, en relación con la administración de una o dos dosis diarias, habiéndose registrado notables reducciones en el riesgo de aparición de retinopatía, en la progresión de retinopatía declarada, de la ocurrencia de microalbuminuria y de la aparición de neuropatía clínica. Aparte de las molestias, el principal inconveniente del **tratamiento intensivo** es que aumentan de 2 a 3 veces los episodios de hipoglucemia severa.

Estas conclusiones se refieren exclusivamente a la diabetes insulino-dependiente. El tratamiento intensivo de diabéticos no insulino-dependientes es objeto de debate. Hay acuerdo en que las complicaciones específicas de la diabetes son de la misma naturaleza y por lo tanto las conclusiones de los ensayos en diabetes insulino-dependientes son aplicables también. Sin embargo la cuestión no está tan clara en las complicaciones macrocirculatorias no específicas (arterioesclerosis, enfermedad coronaria). Muchos autores temen que puedan ser agravadas por la administración de la insulina.

La situación actual es una tendencia a intensificar el tratamiento convencional (dieta, control de peso, antidiabéticos orales si es necesario) para conseguir un control más estricto de la glu-

cemia. No hay criterios uniformes de actuación en los pacientes donde el tratamiento convencional es insuficiente y requieren insulina.

La evidencia de que el control estricto de la glucemia puede prevenir las complicaciones a largo plazo de la diabetes ha definido una tendencia a usar pautas posológicas orientadas a ajustar lo más estrechamente que se pueda la administración de insulina a las variaciones diurnas de la glucemia. Esto implica regímenes de *varias inyecciones diarias y control de glucemia por el propio enfermo*.

Se suelen clasificar a las insulinas, de acuerdo con el comienzo y la duración de la acción, en:

- **Rápidas:** Humana (regular); análogos insulínicos: insulinas lispro, aspart y glulisina
 - Comienzo: 0-60 min.
 - Efecto máximo: 0,5-4 horas.
 - Duración aproximada: 2-8 horas.
- **Intermedias:** Complejos: protamina o NPH¹, Isofánica (protamina-zinc)
 - Comienzo: 2-4 horas.
 - Efecto máximo: 4-10 horas.
 - Duración aproximada: 10-16 horas.
- **Lentas:** Análogos insulínicos: insulinas glargina y detemir.
 - Comienzo: 1-6 horas
 - Efecto máximo: Sin pico plasmático pronunciado.
 - Duración aproximada: 12-24 horas.
- **Ultralentas:** Complejos: zinc cristalina:
 - Comienzo: 4-6 horas.
 - Efecto máximo: 8-20 horas.
 - Duración aproximada: 24-28 horas.

El tratamiento a base de múltiples inyecciones diarias de insulina supone una carga considerable para muchos pacientes y ello determina que el cumplimiento de tal régimen de insulina puede ser difícil de mantener, lo que se traduce, a su vez, en la posible pérdida del control glucémico. Por otro lado, aunque los nuevos **análogos insulínicos de acción corta** (insulinas lispro, aspart y glulisina) son absorbidos tras su administración intradérmica de forma algo más rápida que la insulina regular, la necesidad de emplear una inyección intradérmica supone una cierta complicación, tanto por la administración como por la conservación del medicamento.

Por este motivo, se han desarrollado nuevos derivados y análogos susceptibles de ser administrados por vías con acción más inmediata y más aceptables para los pacientes, tal como la **vía pulmonar**, mediante el empleo de dispositivos para inhalación. Esta vía es capaz de permitir la absorción rápida y eficiente de macromoléculas, como la insulina, como consecuencia de que los alvéolos pulmonares presentan unas condiciones óptimas para ello: gran área de absorción, permeabilidad para grandes moléculas, alta vascularización y tasas bajas de degradación química y enzimática.

ACCIÓN Y MECANISMO

La insulina inhalada es una forma de administración rápida de insulina humana recombinante, para su absorción pulmonar, para pacientes con diabetes mellitus. El dispositivo de inhalación emplea insulina suministrada en forma de polvo e incluida en compartimentos o blíster monodosis. La administración debe realizarse 10 minutos antes de la comida.

La insulina inhalada ha sido empleada en pacientes adultos con diabetes tanto de tipo 1 como de tipo 2, obteniéndose un control de la glucemia similar a la obtenida con insulina humana regular administrada por vía intradérmica.

¹ El término NPH frecuentemente utilizado significa literalmente *Neutral Protamine Hagedorn*

La insulina inhalada presenta el mismo perfil biológico de acciones de la insulina y, como tal, regula el metabolismo de la glucosa, reduciendo los niveles de la glucemia al estimular la captación periférica de glucosa, en especial por la musculatura esquelética y del tejido adiposo, así como mediante la inhibición de la producción hepática de glucosa. Inhibe, asimismo, la lipólisis en los adipocitos, con un efecto inhibitor de la proteólisis e inductor de la síntesis proteica.

El inicio de la acción hipoglucemiante, en términos clínicamente significativos, se produce en 10-20 minutos, alcanzando el punto máximo en torno a las dos horas. La acción se mantiene en torno a 6 horas.

La biodisponibilidad relativa de la insulina inhalada frente a la intradérmica es del 10%, sin que la tasa de absorción y, consecuentemente, la biodisponibilidad de la inhalada varíe en función del índice de masa corporal, lo cual sí ocurre con las insulinas administradas por vía intradérmica.

La biodisponibilidad pulmonar depende de la dosis administrada. En este sentido, se ha observado en individuos sanos que la administración de tres dosis de 1 mg producen una biodisponibilidad un 40% superior a la alcanzada con una única dosis de 3 mg. Una dosis de 1 mg de insulina inhalada equivale aproximadamente a 3 UI de insulina inyectada por vía intradérmica en ayunas, mientras que una dosis unitaria de 3 mg equivale a 8 UI de insulina por vía subcutánea.

Tras la administración de una única dosis, aproximadamente el 40% de la insulina alcanza el pulmón. Fumar incrementa entre 2 y 5 veces la tasa de absorción pulmonar de insulina. Igualmente, la administración de aerosoles broncodilatadores incrementa en un 25-50% la biodisponibilidad de la insulina inhalada.

ASPECTOS MOLECULARES

La insulina inhalada es insulina humana de origen recombinante, con una secuencia idéntica a la producida fisiológicamente en las células beta de los islotes de Langerhans pancreáticos. La molécula de insulina humana está constituida una dos cadenas peptídicas (A y B), unidas por un puente disulfuro entre los restos de cisteína (CYS) 20 (cadena A) y 19 (B). La cadena A está formada por 21 aminoácidos, siendo la glicina (GLY) el aminoácido N-terminal (1) y la asparagina (ASN) el C-terminal (21). Contiene un puente disulfuro intracatenario entre las cisteínas 6 y 11. La cadena B está formada por 30 aminoácidos, de los que el N-terminal (1) es fenilalanina y el C-terminal (30) es treonina (THR).

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la insulina inhalada han sido adecuadamente contrastadas mediante ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, de diseño abierto y comparativos en paralelo con tratamientos activos.

Los estudios clínicos en fases 2 y 3 disponibles corresponden a tres estudios de no inferioridad de la insulina inhalada (INH) frente a insulina administrada por vía subcutánea (ISC), de 3-6 meses de duración, totalizando 735 pacientes con diabetes de tipo 1, que estaban utilizando ISC al comienzo de los estudios.

A estos hay que añadir otros dos ensayos clínicos de no inferioridad frente a ISC, realizados sobre 355 pacientes con diabetes de tipo 2 que utilizaban ISC al inicio del estudio, así como otros cinco ensayos clínicos de superioridad realizados sobre 1420 pacientes con diabetes de tipo 2 que utilizaban antidiabéticos orales (AO) al inicio del estudio.

El criterio primario de eficacia empleado en la mayor parte de los indicados ensayos clínicos consiste en determinar la variación de la tasa de hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) experimentada entre el inicio y el final del tratamiento. Se considera que este parámetro es un sólido marcador bioquímico del nivel de control de la glucemia en los pacientes diabéticos. Valo-

res inferiores al 8% son considerados como aceptables, en tanto que se consideran como buenos aquellos por debajo del 7%. Precisamente, los porcentajes de pacientes que presentaban tasas de HbA_{1C} aceptables o buenas² también fueron empleados como criterios de eficacia. Otros parámetros secundarios de eficacia fueron la variación de la glucemia en ayunas, así como la respuesta glucémica a las comidas.

También se valoró en todos los estudios la incidencia de episodios de hipoglucemia asociados al tratamiento³. En este sentido, se consideró como evento moderado de hipoglucemia aquellos en los que se manifestaron los síntomas típicos (mareo, sudoración, etc), junto con determinaciones de glucemia inferiores a 60 mg/dl, o bien cualquier determinación inferior a 50 mg/dl, siempre que la resolución de los síntomas fuese inmediata tras la ingestión de alimentos por el paciente. Por su parte, los episodios graves se definieron en los ensayos clínicos, como cualquier episodios de hipoglucemia caracterizado por la suma de las siguientes condiciones: falta de respuesta a la administración de alimento, presencia de síntomas neurológicos y valores de glucemia inferiores a 50 mg/dl.

En la mayor parte de los estudios se elaboraron cuestionarios de calidad entre los pacientes, mayoritariamente utilizando el *Diabetes Quality of Life and Treatment Satisfaction Questionnaire*.

Pacientes con diabetes de tipo 1: comparación con insulina subcutánea (ISC)

Los tres ensayos clínicos realizados en este tipo de pacientes mostraron la no inferioridad de la insulina inhalada (INH) frente a la subcutánea (ISC), registrándose a los tres meses – un estudio, totalizando 72 pacientes – una variación media de la HbA_{1C} de -0,6 g/dl con INH, frente a -0,8 g/dl con ISC, con una diferencia media de 0,16 mg/dl (con un intervalo de confianza⁴ para el 95% de -0,20 y 0,51).

En los dos ensayos clínicos a seis meses, que totalizaron 663 pacientes, las variaciones de HbA_{1C} fueron entre -0,2 y -0,3 mg/dl con INH y de -0,2 y -0,4 mg/dl con ISC, siendo las diferencias medias de 0,15 (-0,02;0,33) y -0,10 (-0,3;0,09).

Por lo que respecta al porcentaje de pacientes con tasas de HbA_{1C} inferiores al 8% y al 7%, los dos estudios a seis meses mostraron porcentajes de pacientes con tasas inferiores al 8% del 64,8-75,0% con INH y del 68,0-69,0% con ISC, mientras que las tasas inferiores al 7% fueron observadas en el 16,8-29,0% (INH) y en el 18,3-31,0% (ISC).

En uno de los estudios se registraron mayores reducciones medias en la glucemia en ayunas (-25,15 mg/dl) y postprandial (-30,28 mg/dl) con INH, en relación a ISC.

En relación a la incidencia de episodios de hipoglucemia, el número total de eventos por paciente y mes fue de 5,6-9,4 con INH y de 5,3-10,6 con ISC. En el caso de eventos hipoglucémicos graves, el número de eventos por cada 100 pacientes y mes fue de 5,6-7,5 con INH y de 3,4-7,9 con ISC.

Los datos de calidad de vida fueron favorables globalmente para la INH. A pesar de ello, menos del 40% de los pacientes encontraron más fácil el ajuste de la posología con INH que con ISC.

Pacientes con diabetes de tipo 2: comparación con insulina subcutánea (ISC)

Los dos ensayos clínicos realizados en este tipo de pacientes mostraron la no inferioridad de la insulina inhalada (INH) frente a la subcutánea (ISC), registrándose a los tres meses – uno de los estudios, totalizando 56 pacientes – la misma variación media de la HbA_{1C} de -0,7 g/dl con INH y con ISC, con una diferencia media de 0,18 mg/dl (-0,20; 0,51). El otro estudio,

² En este informe se especifican únicamente los porcentajes de pacientes mayores de 18 años.

³ También este parámetro solo es referenciado en este informe para pacientes mayores de 18 años.

⁴ CI_{95%}

realizado sobre 299 pacientes a lo largo de 6 meses mostró una variación media de la HbA_{1C} de -0,7 g/dl con INH y de -0,6 con ISC, con una diferencia media de -0,07 mg/dl (-0,32;0,17). Los porcentajes de pacientes con tasas inferiores al 8% fueron del 76,2% con INH y del 69,0 con ISC, mientras que las tasas inferiores al 7% fueron observadas en el 46,9% (INH) y en el 31,7% (ISC).

En uno de los estudios se registró una mayor reducción media en la glucemia en ayunas (-16 mg/dl) con INH, en relación a ISC.

En cuanto a la incidencia de episodios de hipoglucemia, el número total de eventos por paciente y mes fue de 0,8-1,4 con INH y de 1,1-1,6 con ISC. En el caso de eventos hipoglucémicos graves, el número de eventos por cada 100 pacientes y mes fue de 0,5 con INH y de 0,1 con ISC.

Pacientes con diabetes de tipo 2: comparación con antidiabéticos orales (AO)

Se dispone de cinco estudios clínicos, con diseño estadístico para demostración de superioridad. Tres de ellos fueron de 3 meses de duración y otros dos de seis. Estos dos últimos tuvieron una extensión posterior hasta completar dos años.

El primero de los estudios de tres meses de duración se llevó a cabo en 69 pacientes tratados con diversos tipos de antidiabéticos orales (AO), incluyendo sulfonilureas y metformina, a una parte de los cuales se incorporó INH al tratamiento. Las variaciones de HbA_{1C} fueron de -0,1 mg/dl con AO solos y de -2,3 mg/dl con AO+INH, siendo la diferencia media de -2,22 mg/dl estadísticamente significativa. El número total de episodios hipoglucémicos fue de 0,1 por paciente y mes con AO y de 0,6 con AO+INH.

El segundo de los estudios de tres meses de duración se realizó sobre 309 pacientes a los que se administró INH sola, AO solos – consistentes en una combinación de sulfonilurea o repaglinida con metformina o una glitazona – o la combinación de INH+AO.

Las variaciones de HbA_{1C} fueron de -0,3 mg/dl con AO solos, -1,5 con INH sola y de -1,9 con AO+INH, siendo las diferencias medias de -1,18 entre AO y INH, y de -1,67 entre AO y AO+INH, ambas estadísticamente significativas.

Las tasas de pacientes con niveles de HbA_{1C} inferior al 8% fueron del 18,8% (AO), 55,9% (INH) y del 86% (INH+AO), mientras que las correspondientes a niveles inferiores al 7% fueron del 1,0% (AO), 16,7% (INH) y 32,0 (INH+AO). El número total de episodios hipoglucémicos fue de 0,1 por paciente y mes con AO, de 1,3 con INH y de 1,7 con AO+INH.

En el tercero de los estudios de tres meses de duración, realizado sobre 145 pacientes a los que se administró INH o rosiglitazona, las variaciones de HbA_{1C} fueron de -1,4 mg/dl con rosiglitazona y de -2,3 con INH, siendo la diferencia media de -0,89 entre rosiglitazona y INH, estadísticamente significativa.

Las tasas de pacientes con niveles de HbA_{1C} inferior al 8% fueron del 58,2% con rosiglitazona y del 82,7 con INH, mientras que las correspondientes a niveles inferiores al 7% fueron del 17,9% (rosiglitazona) y 44,0% (INH). El número total de episodios hipoglucémicos fue de 0,0 por paciente y mes con rosiglitazona y de 0,7 con INH.

En el primero de los estudios de seis meses de duración, realizado sobre 437 pacientes a los que se administró INH asociada con una sulfonilurea (INH+SU) o metformina asociada a una sulfonilurea (Met+SU), las variaciones de HbA_{1C} en los pacientes del estrato inferior⁵ fueron de -1,4 mg/dl con ambos tratamientos, siendo la diferencia media de -0,07 entre ellos, estadísticamente no significativa. En este grupo, las tasas de pacientes con niveles de HbA_{1C} inferior al 8% fueron del 81,2% con INH+SU y del 73,1% con Met+SU, mientras que las correspondientes a niveles inferiores al 7% fueron del 30,7% (INH+SU) y 32,2% (Met+SU). El número

⁵ Pacientes con un nivel de HbA_{1C} basal inferior a 9,5 mg/dl.

total de episodios hipoglucémicos fue de 0,3 por paciente y mes con INH+SU y de 0,2 con Met+SU.

Dentro de este mismo estudio, en los pacientes del estrato superior⁶ las variaciones de HbA_{1C} fueron de -2,7 mg/dl con INH+SU y de -2,4 con Met+SU, siendo la diferencia media de -0,38 entre ellos, estadísticamente significativa. En este grupo, las tasas de pacientes con niveles de HbA_{1C} inferior al 8% fueron del 48,7% con INH+SU y del 44,7% con Met+SU, mientras que las correspondientes a niveles inferiores al 7% fueron del 20,4% (INH+SU) y 14,6% (Met+SU). El número total de episodios hipoglucémicos fue de 0,3 por paciente y mes con INH+SU y de 0,2 con Met+SU.

En el segundo de los estudios de seis meses de duración, realizado sobre 470 pacientes a los que se administró INH asociada con metformina (INH+Met) o glibenclamida asociada a metformina (Gli+Met), las variaciones de HbA_{1C} en los pacientes del estrato inferior fueron de -1,4 mg/dl con INH+Met y de -1,6 con Gli+Met, siendo la diferencia media de -0,04 entre ellos, estadísticamente no significativa. En este grupo, las tasas de pacientes con niveles de HbA_{1C} inferior al 8% fueron del 80,8% con INH+Met y del 86,6% con Gli+Met, mientras que las correspondientes a niveles inferiores al 7% fueron del 40,0% (INH+Met) y 42,9% (Gli+Met). El número total de episodios hipoglucémicos fue de 0,2 por paciente y mes con ambos tratamientos.

Dentro de este mismo estudio, en los pacientes del estrato superior las variaciones de HbA_{1C} fueron de -2,9 mg/dl con INH+Met y de -2,6 con Gli+Met, siendo la diferencia media de -0,37 entre ellos, estadísticamente significativa. En este grupo, las tasas de pacientes con niveles de HbA_{1C} inferior al 8% fueron del 72,5% con INH+Met y del 56,3% con Gli+Met, mientras que las correspondientes a niveles inferiores al 7% fueron del 33,9% (INH+Met) y 17,5% (Gli+Met). El número total de episodios hipoglucémicos fue de 0,2 por paciente y mes con INH+Met y de 0,1 con Gli+Met.

Los resultados combinados de las extensiones a dos años de los dos últimos estudios indicados, totalizando 304 pacientes, mostraron una variación media de HbA_{1C} de -1,8 mg/dl con INH y de -1,5 con antidiabéticos orales. Los correspondientes porcentajes de pacientes con tasas de HbA_{1C} inferiores al 8% fueron del 63,3% con INH y del 54,8% con los antidiabéticos orales.

Los pacientes tratados con insulina inhalada presentaron una reducción de la función pulmonar, en relación con los pacientes sometidos a otros tratamientos, como insulinas inyectables o antidiabéticos orales, expresada en términos de volumen expiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) y de capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). Esta reducción se aprecia durante las primeras semanas del tratamiento, manteniéndose más o menos constante después. Tras la supresión del tratamiento con insulina inhalada, se produce la recuperación de la capacidad funcional pulmonar entre 2 y 6 semanas.

Se ha observado una disminución de la FEV₁ igual o mayor del 15% en el 1,3% de los pacientes con diabetes tipo 1 tratados con insulina inhalada, frente a un 1% con otros tratamientos. Esto mismo fue observado en el 5% de los pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con insulina inhalada y en el 3,4% de los sujetos con otros tratamientos.

ASPECTOS INNOVADORES

La insulina inhalada es una forma de administración rápida de insulina humana recombinante, para su absorción pulmonar. El dispositivo de inhalación emplea insulina suministrada en forma de polvo soluble e incluida en compartimentos o blíster monodosis, que son administrados mediante una cámara y un dispositivo liberador de insulina.

⁶ Pacientes con un nivel de HbA_{1C} basal superior a 9,5 mg/dl.

La insulina humana ha sido autorizada para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes de tipo 2 que no estén controlados adecuadamente con antidiabéticos orales y que requieran terapia con insulina. También está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 1 en combinación con insulina subcutánea de acción prolongada o intermedia, en los que el beneficio potencial de añadir insulina inhalada supera los posibles aspectos de seguridad.

El inicio de la acción hipoglucemiante, en términos clínicamente significativos, se produce en 10-20 minutos, alcanzando el punto máximo en torno a las dos horas. La acción se mantiene en torno a 6 horas. La administración debe realizarse 10 minutos antes de la comida.

La biodisponibilidad pulmonar depende de la dosis administrada. En este sentido, se ha observado en individuos sanos que la administración de tres dosis de 1 mg da lugar a una biodisponibilidad un 40% superior a la alcanzada con una única dosis de 3 mg. Una dosis de 1 mg de insulina inhalada equivale aproximadamente a 3 UI de insulina inyectada por vía intradérmica en ayunas, mientras que una dosis unitaria inhalada de 3 mg equivale a 8 UI de insulina por vía subcutánea.

Tras la administración de una única dosis, aproximadamente el 40% de la insulina alcanza el pulmón. Fumar incrementa entre 2 y 5 veces la tasa de absorción pulmonar de insulina, motivo por el cual los pacientes no deben fumar durante el tratamiento, debido al riesgo evidente de hipoglucemia. Igualmente, la administración de aerosoles broncodilatadores incrementa en un 25-50% la biodisponibilidad de la insulina inhalada.

La insulina inhalada es tan eficaz como la insulina humana regular o los derivados insulínicos de acción rápida administrados por vía subcutánea en el control de la glucemia, tanto en pacientes con diabetes de tipo 1 como de tipo 2, si bien la experiencia con estos últimos es notablemente mayor.

En adición al control sobre la glucemia postprandial, objetivo primario de su uso, la insulina inhalada ejerce un positivo efecto sobre la glucemia en ayunas. Por ello, tiene una utilidad potencial importante para ser utilizada en monoterapia o en combinación con agentes antidiabéticos orales en diabetes de tipo 2. Obviamente, la insulina humana puede sustituir a la administración subcutánea de insulinas de acción rápida, cuando éstas sean inconvenientes para los pacientes.

La experiencia clínica contrastada disponible ha confirmado la utilidad de la insulina inhalada en los tipos 1 y 2 de diabetes, tanto a corto como a largo plazo, si bien los datos clínicos más abundantes se refieren a su uso en diabetes de tipo 2. Se ha demostrado la no inferioridad con respecto a las insulinas de acción rápida administradas por vía subcutánea en el control de la glucemia en pacientes con diabetes de tipo 2 inadecuadamente controlados con antidiabéticos orales. Esto es especialmente manifiesto en los pacientes peor controlados (con tasas de hemoglobina glucosilada HbA_{1C} superiores al 9,5%) con monoterapia con antidiabéticos orales, en los que la administración de insulina inhalada proporciona un mejor control glucémico que la administración de un segundo antidiabético oral.

Como tratamiento de primera línea en diabéticos de tipo 2 que no responden a la dieta ni al ejercicio físico, la insulina inhalada ha mostrado una significativa superioridad sobre la rosiglitazona⁷. Desgraciadamente, no se dispone de estudios directamente comparativos con metformina, aunque los datos clínicos sí indican que la combinación entre ésta y la insulina inhalada produce excelentes resultados terapéuticos.

Otro aspecto relevante es que la insulina inhalada mantiene su actividad sin necesidad de incrementar sustancialmente la dosis en pacientes con diabetes de tipo 2, durante periodos prolongados (cuatro años, al menos).

⁷ Aunque la rosiglitazona no está autorizada en monoterapia para el tratamiento de primera línea de la diabetes de tipo 2, sino en pacientes en los que la metformina esté contraindicada.

En pacientes con diabetes de tipo 1, la eficacia de la insulina inhalada ha sido demostrada para periodos de hasta seis meses, habiéndose demostrado la no inferioridad con respecto a las insulinas de acción corta y administración subcutánea, tanto en lo que respecta al grado de reducción de la hemoglobina glucosilada, como al porcentaje de pacientes que están dentro de los límites considerados como aceptables (<8%) o buenos (<7%).

Los cuestionarios de satisfacción de los pacientes realizados durante los ensayos clínicos indican una clara preferencia hacia la insulina inhalada, en relación a la subcutánea, lo que parece relacionarse con la percepción de un mejor control glucémico. No obstante, debe tenerse en cuenta que los ensayos clínicos han sido realizados según un diseño abierto, y ello incrementa notablemente el riesgo de sesgos en este tipo de cuestionarios de opinión personal. De ahí que tal preferencia deba ser valorada de forma cautelosa.

Los datos clínicos disponibles parecen sugerir que la insulina inhalada podría incrementar la tasa de exacerbaciones de crisis respiratorias en pacientes con cuadros asmáticos o con EPOC mal controlados. Por este motivo, no está autorizado su uso en estos pacientes. Tampoco lo está el empleo en pacientes menores de 18 años, debido a la insuficiente experiencia en este grupo de edad.

Las reacciones adversas más comunes son la hipoglucemia y la tos. La primera no parece ser más frecuente ni más grave que con las insulinas subcutáneas, mientras que la tos, que aparece en el 20-25% de los pacientes, es de carácter leve y tienden a ir desapareciendo a lo largo del tratamiento.

La administración de insulina inhalada se asocia con un leve deterioro de la función pulmonar, producido durante las primeras etapas del tratamiento. En este sentido, menos del 5% de los pacientes experimentan una reducción igual o mayor del 15% en el FEV₁. Este deterioro no es progresivo y es reversible tras la suspensión del tratamiento.

Otro aspecto de interés es la formación de anticuerpos anti-insulina, aunque su significación clínica es incierta.

En definitiva, la insulina inhalada presenta unos niveles de eficacia y de seguridad similares a las insulinas de acción corta y administración subcutánea, con el valor añadido de evitar la administración de inyecciones. Esto puede ser valorado especialmente por los pacientes que no requerirían inyecciones adicionales de otros tipos de insulina, como son aquellos con diabetes de tipo 2 en los que la adición de insulina inhalada a su tratamiento con antidiabéticos orales puede representar una ventaja. Por otro lado, la tasa de absorción de la insulina inhalada no varía en función del índice de masa corporal, lo cual sí ocurre con las insulinas administradas por vía intradérmica, lo que permitiría un control glucémico más homogéneo en los pacientes obesos, condición bastante común entre los diabéticos de tipo 2.

Queda por determinar, no obstante, el papel de la insulina inhalada en diabetes de tipo 2, como alternativa a la metformina. Algo más complicada está la situación en diabetes de tipo 1, donde el valor añadido de la insulina humana aparece como marginal, dada la necesidad de seguir administrando por vía subcutánea insulinas de acción prolongada, para asegurar la insulinemia basal.

El Ministerio de Sanidad y Consumo ha establecido unas condiciones restrictivas para la prescripción y dispensación de insulina inhalada, al calificarla como de diagnóstico hospitalario (DH). Por ello, este medicamento deberá ser prescrito por un médico especialista y, en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, está sujeto a visado de la inspección.

Considerando el precio del medicamento, tales restricciones parecen responder más al interés en limitar el posible incremento del gasto público en medicamentos, que a cuestiones de seguridad adicionales a las que son exigibles a cualquier insulina o, en general, a cualquier medicamento.

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Especialidad	Laboratorio	Año
Insulina Humana	Humulina	Lilly	1985
Insulina Lispro	Humalog	Lilly	1996
Insulina Aspart	NovoRapid	Novo Nordisk	2002
Insulina Glargina	Lantus	Aventis	2003
Insulina Detemir	Levemir	Novo Nordisk	2005
Insulina Glulisina	Apidra	Aventis	2006

COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Dosis diarias y coste	Insulina Humana Inhalada	Insulina Glulisina	Insulina Aspart	Insulina Lispro	Insulina Humana Regular
DDD ⁸ adulto	15 mg ⁹	40 U (sc)	40 U (sc)	40 U (sc)	40 U (sc)
Coste DDD	6,58 €	1,25 €	1,23 €	1,30 €	0,60 €

VALORACIÓN

INSULINA HUMANA (INHALADA)	
EXUBERA (Pfizer)	
Grupo Terapéutico (ATC): A10AF. ANTIDIABÉTICOS. Insulinas y análogos, para inhalación	
Indicaciones autorizadas: <i>Tratamiento de pacientes adultos con diabetes de tipo 2 que no estén controlados adecuadamente con antidiabéticos orales y que requieran terapia con insulina. También está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 1 en combinación con insulina subcutánea de acción prolongada o intermedia, en los que el beneficio potencial de añadir insulina inhalada supera los posibles aspectos de seguridad.</i>	
VALORACIÓN GLOBAL: <i>INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.</i>	??
Novedad físico-química: Mejora las características farmacocinéticas, con incidencia en las condiciones de uso: Vía de administración sustancialmente más cómoda para el paciente.	?

BIBLIOGRAFÍA

- Barnett AH, Dreyer M, Lange P, et al. An open, randomized, parallel-group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin (Exubera) with glibenclamide as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on metformin. *Diabetes Care*. 2006; 29(8): 1818-25.
- Barnett AH, Dreyer M, Lange P, Serdarevic-Pehar M. An open, randomized, parallel-group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin (Exubera) with metformin as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on a sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2006; 29(6): 1282-7.
- Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Exubera. EMEA/H/C/588. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 2 de abril de 2007).
- Dunn C, Curran MP. Inhaled human insulin (Exubera): a review of its use in adult patients with diabetes mellitus. *Drugs*. 2006; 66(7): 1013-32.
- DeFronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT, et al; Exubera Phase III Study Group. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise: a 12-week, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2005; 28(8): 1922-8.
- DeGalan BE, Simsek S, Tack CJ, Heine RJ. Efficacy and safety of inhaled insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Neth J Med*. 2006; 64(9): 319-25.
- Fineberg SE. Diabetes therapy trials with inhaled insulin. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006; 15(7): 743-62.
- Hollander PA, Blonde L, Rowe R, et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2004; 27(10): 2356-62.
- Jani R, Triplitt C, Reasner C, DeFronzo RA. First approved inhaled insulin therapy for diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Deliv*. 2007; 4(1): 63-76.

⁸ Dosis Diaria Definida, según la OMS.

⁹ La insulina inhalada no tiene asignada aún la DDD. Se ha hecho la equivalencia de 40 UI de insulina humana regular o de análogos insulínicos de acción rápida con 15 mg de insulina inhalada, sobre la base de que una dosis de 3 mg de insulina inhalada es equivalente aproximadamente a 8 UI de insulina humana regular administrada por vía subcutánea, en ayunas.

- **Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJ, Schwartz SL; Exubera Phase III Study Group.** Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care.* 2004; 27(11): 2622-7.
- **Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, et al.** Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2005; 143(8): 549-58.
- **Royle P, Waugh N, McAuley L, et al.** Insulina inhalada para la diabetes mellitus (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd.