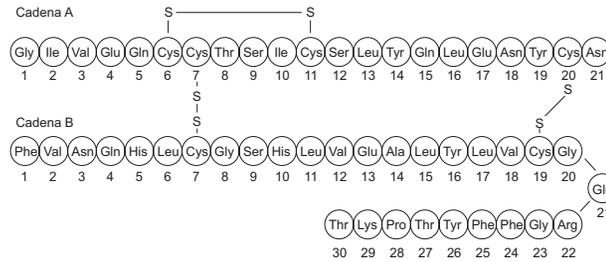
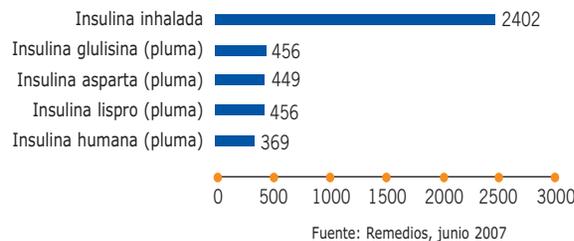


INSULINA INHALADA



Marcas comerciales	Exubera®
Presentaciones	Polvo para inhalación unidosis. 1 mg 270 blisters + 6 unidades de liberación de insulina (ULI) (149 €) 1 mg 90 blisters+1 kit con inhalador+cámara de repuesto+6 ULIs (162 €) 3 mg 90 blisters+2 ULIs (119 €).
Grupo terapéutico	A10AF. Insulinas y análogos para inhalación.
Condiciones de disp.	Receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Visado de Inspección.
Aportación	Reducida (2,64 €).

Coste tratamiento año (PVP €)



Resumen

- La insulina (I) inhalada es una I de acción rápida que se administra mediante inhalación oral.
- Está indicada en el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) en combinación con I subcutánea (sc) de acción prolongada o intermedia, en los que el beneficio potencial de añadir I inhalada supera los posibles aspectos de seguridad, así como en el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) no controlados con antidiabéticos orales (ADOs) y que requieren terapia con I.
- Está financiada por el Sistema Nacional de Salud para los mayores de 18 años con DM 1 o aquellos con DM 2 que presenten lipodistrofia severa en el punto de inyección o fobia insalvable (sin respuesta a terapia) a la administración sc de I.
- Contraindicada en fumadores (o que hayan dejado de fumar en los últimos 6 meses) y en los que padecen enfermedad pulmonar (asma, EPOC, etc).
- La eficacia de la I inhalada se puede considerar equivalente a la I sc de acción rápida, tanto en DM 1 como en DM 2, en las condiciones de los estudios realizados (24 semanas de duración, pacientes sin historia de hipoglucemia grave, con adecuado entrenamiento de la técnica de inhalación, etc).
- También se ha comparado con ADOs (asociados o no a otros ADOs) en pacientes con DM 2 que no responden a la terapia oral. En esta situación, la I inhalada proporcionó un mejor control glucémico, pero aumentó la incidencia de hipoglucemias. Este régimen (añadir I rápida a ADOs) no es habitual; el inicio de insulización recomendado en pacientes en tratamiento con ADOs es añadir la I prolongada o intermedia por la noche.
- La evidencia de eficacia y seguridad a largo plazo de I inhalada es escasa, pero a partir de los resultados de algunos estudios, se observa una tendencia a disminuir la eficacia a medida que aumenta la duración del tratamiento.
- La información al paciente es imprescindible para garantizar el éxito del tratamiento.
- Los efectos adversos más frecuentes en los estudios fueron tos, infecciones del tracto respiratorio e hipoglucemias. También se observó una disminución de la capacidad pulmonar.

**La ventaja de la I inhalada se encuentra únicamente en la vía de administración alternativa.
 Los pacientes con problemas reales con la vía sc (lipodistrofia severa en el punto de inyección
 o fobia insalvable a las agujas) se pueden beneficiar de la misma.**

En el resto de los pacientes, la I inhalada presenta varias limitaciones respecto a la I sc: falta de superioridad de eficacia, escasos datos de seguridad a largo plazo, posibilidad de toxicidad pulmonar en el tratamiento continuado, menos experiencia de uso, posibles problemas en la administración, variabilidad de los pacientes con problemas respiratorios agudos, y coste muy elevado.

INDICACIONES Y POSOLOGIA

Insulina humana de acción rápida que se administra por vía pulmonar mediante inhalación oral. Está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con DM 1 en combinación con I sc de acción prolongada o intermedia en los que el beneficio potencial de añadir I inhalada supera los posibles aspectos de seguridad y en pacientes adultos con DM 2 que no están controlados adecuadamente con ADOs y que requieren terapia con I¹.

Se comercializa en blísters de 1 y 3 mg. La inhalación sucesiva de tres blísters de 1 mg origina una exposición significativamente mayor que 1 blister de 3 mg (en un estudio se observó un aumento hasta del 40%)². Se ha establecido que: un blister de 1 mg equivale a 3 UI, 3 blísters de 1 mg a 9 UI y un blister de 3 mg a 8 UI. Por tanto, las presentaciones no se deben intercambiar, y el paciente requiere cierto conocimiento y entrenamiento para evitar errores de dosificación con graves consecuencias.

Se debe utilizar con precaución en los pacientes de bajo peso corporal, debido a que no es posible hacer ajustes de dosis inferiores a 3 UI¹.

El inicio de acción de esta I es más rápido que el de la I humana sc. Se recomienda administrarla 10 minutos antes de las comidas.

Dada la variabilidad detectada en la cantidad de fármaco absorbida, es imprescindible que los pacientes reciban adecuadas instrucciones acerca del uso del inhalador, para garantizar una correcta administración².

Se recomienda valorar el tratamiento a los 6 meses, y continuar con el mismo sólo en caso de demostrar eficacia².

EFICACIA

La eficacia de I inhalada se ha valorado en un total de 32 estudios en pacientes con DM 1 o DM 2, en comparación con la I sc de acción rápida y con ADOs en caso de DM 2³. A continuación se analizan los estudios más relevantes.

La mayoría de los estudios son abiertos, aleatorizados y controlados. Como variable principal miden el cambio medio en la HbA1c desde el inicio al final del estudio. Las variables secundarias valoran la proporción de pacientes que alcanzan niveles de HbA1c <7% o <8%, incidencia de hipoglucemias, variaciones de peso, etc. Algunos estudios han valorado la satisfacción del paciente; sin embargo, el diseño abierto de los mismos limita la validez de los resultados^{4,5}.

Los estudios han excluido a embarazadas, fumadores activos o aquellos que hayan dejado de fumar en los últimos 6 meses, pacientes con historia de problemas pulmonares (asma, EPOC, etc), predisposición a hipoglucemias severas, etc. Los pacientes incluidos tienen edades comprendidas entre 18-65 años en el caso de DM 1, 35-80 en el caso de DM 2 y cifras de HbA1c basal entre 7% y 9,8%.

DM 1

La eficacia de I inhalada en comparación con I rápida sc, ambas asociadas a I de acción intermedia o prolongada, se

ha valorado en diversos estudios publicados⁶⁻⁹, todos ellos de no inferioridad y con 12 o 24 semanas de duración.

Ningún estudio mostró diferencias en la variación de la HbA1c entre ambos tratamientos.

En un estudio, de 104 semanas de duración⁷, se detectaron diferencias en el descenso de HbA1c a favor de la I sc; diferencia=0,25 (0,13-0,37).

Un metaanálisis que incluye los estudios citados anteriormente⁸ muestra una ventaja de la I sc en las variaciones de HbA1c: diferencia media entre los tratamientos= 0,09 (0,03-0,16).

En cuanto a las hipoglucemias, en general no se observaron diferencias sustanciales entre ambas terapias en cuanto al número total. Sin embargo, en un estudio⁷ se detectó un mayor número de hipoglucemias graves en los tratados con I inhalada; RR=2,00 (1,28-3,12), y en otro⁹ una mayor incidencia en el grupo de I inhalada, tanto de hipoglucemias nocturnas como del total de hipoglucemias durante las primeras semanas de estudio, estos dos estudios se han realizado con dispositivos diferentes al de Exubera.

DM 2

I INHALADA VS I SUBCUTÁNEA DE ACCIÓN RÁPIDA

La eficacia de I inhalada se valoró en comparación con I sc en 3 ensayos clínicos de 12 o 24 semanas¹⁰⁻¹² y en un estudio no publicado de 104 semanas². En ninguno de ellos se observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos en el control glucémico. La incidencia de hipoglucemias fue similar en ambos grupos, aunque en un estudio¹⁰ se observó una menor incidencia en el grupo de I inhalada RR=0,89 (0,82-0,97), y en otro¹², un mayor número de hipoglucemias graves en el grupo de I inhalada (3 vs 0).

Un metaanálisis realizado a partir de los estudios anteriores⁸ muestra resultados similares: no se observaron diferencias significativas en el descenso de HbA1c entre ambos tratamientos.

I INHALADA VS ANTIDIABÉTICOS ORALES

Diversos estudios¹³⁻¹⁶ han comparado la I inhalada frente a ADOs (ambos asociados o no con otros ADOs), en pacientes con control glucémico inadecuado en tratamiento con ADOs. Todos los estudios tienen una duración de 12 o 24 semanas. Los resultados de los mismos aportan información poco aplicable a la práctica clínica, ya que la adición de I rápida no es una pauta habitual en pacientes que no responden a los ADOs; la mejor opción, cuando se produce el fallo secundario de los fármacos orales, es añadir una dosis de I intermedia o prolongada por la noche¹⁷. Por otro lado, el comparador de los estudios debería haber sido la I rápida sc, no otro ADO.

En todos estos estudios y en el metaanálisis que los recoge⁸ se observaron diferencias significativas en el descenso de HbA1c desde el nivel basal, a favor de la I inhalada: diferencia=-1,04 (-1,59 a -0,49)⁸. Sin embargo, en todos ellos se detectó una mayor incidencia de

hipoglucemias totales y un mayor porcentaje de pacientes que sufren al menos una hipoglucemia severa en el grupo de I inhalada en comparación con ADOs: 9,4% vs 3,5%; RR=3,06 (1,03-9,07)⁸.

El análisis en función de la duración del tratamiento realizado en el metaanálisis⁸ en el que se incluyen estudios con DM 1 y DM 2, muestra que a medida que aumenta la duración de los mismos (desde 12 a 104 semanas) la diferencia en HbA1c tiende a ser más favorable a la I sc.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

En los ensayos clínicos se han observado disminuciones de la función pulmonar (FEV1, DLCO), pequeñas pero consistentes en los tratados con I inhalada, en comparación con los de I sc y ADOs²⁻³. Por ello, a todos los pacientes que inician tratamiento con I inhalada se les debe realizar un examen basal de la función pulmonar (por ejemplo espirometría para medir el FEV1) y posteriores exámenes de seguimiento a lo largo de la terapia¹.

Las reacciones adversas más frecuentes son hipoglucemia, infecciones del tracto respiratorio y tos, de inicio temprano y que tiende a disminuir su frecuencia y severidad a lo largo del tratamiento². También se ha detectado broncoespasmo en algunos casos.

Contraindicaciones y precauciones^{1,2}

La I inhalada está contraindicada en fumadores o que hayan dejado de fumar en los 6 meses previos al inicio del tratamiento, asma mal controlado, inestable o grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave (EPOC en estadio III o IV de GOLD) y pacientes con hipoglucemias.

En pacientes con trastorno hepático o renal podrían verse disminuidos los requerimientos de I. No se ha establecido la seguridad a largo plazo de la I inhalada en pacientes pediátricos (menores de 18 años), ancianos (≥ 75 años), embarazadas y pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Interacciones^{1,2}

- Fármacos que potencian el efecto hipoglucemiante: ADOs, inhibidores del enzima convertidora de angiotensina (IECAs), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs), betabloqueantes no selectivos, salicilatos y sulfamidas antiobióticas.
- Fármacos que reducen el efecto hipoglucemiante: corticosteroides, danazol, anticonceptivos orales, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, simpaticomiméticos y tiazidas.

El uso concomitante de broncodilatadores, tales como salbutamol, puede incrementar la absorción de I inhalada y aumentar el riesgo de hipoglucemia. No se ha observado dicho efecto con la administración de fluticasona. Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico.

Bibliografía

1. Exubera. Resumen de las características del producto. EMEA. 2006. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>
2. Exubera. Scientific Discussion. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>
3. Inhaled insulin for the treatment of diabetes (types 1 and 2). Technology Appraisal 113. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2006.
4. Odegard PS, Capoccia KL. Inhaled Insulin: Exubera. The Annals of Pharmacotherapy. 2005;39:843-53.
5. Skuler JS, Cefalu WT, Kourides IA, et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. Lancet. 2001;357:331-5.
6. Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJV, et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes. Results of a 6-month, randomised, comparative trial. Diabetes Care. 2004;27:2622-7.
7. Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, et al. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects. A 6-month randomised, comparative trial. Diabetes Care. 2005;28:1630-5.
8. Garg S, Rosenstock J, Silverman BL, et al. Efficacy and safety of preprandial human insulin inhalation powder versus injectable insulin in patients with type 1 diabetes. Diabetologia. 2006;49:891-9.
9. Ceglia L, Lau J, Pittas AG, et al. Meta-analysis: efficacy and safety of inhaled insulin therapy in adults with diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2006;145:665-75.
10. Hollander PA, Blonde L, Mehta AE, 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, randomised, comparative trial. Diabetes Care. 2004;27:2356-62.
11. Capellari JC, Cefalu WT, Rosenstock J, et al. Treatment satisfaction in type 2 diabetes: a comparison between an inhaled insulin regimen and a subcutaneous insulin regimen. Clinical Therapeutics. 2002;24:553-64.
12. Hermansen K, Rønnemaa T, Petersen AH, et al. Intensive therapy with inhaled insulin via the AERx insulin diabetes management system. A 12-week proof-of-concept trial in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:1627-7.
13. DeFronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT, et al. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise. A 12 week, randomised, comparative trial. Diabetes Care. 2005;28:1922-8.
14. 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 randomised controlled trial. Annals of internal medicine. 2005;143:549-58.
15. Barnett AH, Dreyer M, Lange P, et al. An open, randomised, 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;29:1282-7.
16. Weiss SR, Cheng SL, Kourides IA, et al. Inhaled insulin provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with oral agents. A randomised controlled trial. Arch Intern Med. 2003;163:2277-82.
17. Cano-Pérez JF, Franch J, Mata M, y miembros de los grupos GedapS de España. Guía de tratamiento de la diabetes tipo 2 en Atención Primaria. Recomendaciones clínicas con niveles de Evidencia. 4ª edición. Elsevier. Julio 2004.

