

Tratamiento con insulina: alternativas terapéuticas y su optimización

Resultados del tratamiento con insulina inhalada

FRANCISCO JAVIER AMPUDIA-BLASCO

Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

RESULTS OF INHALED INSULIN THERAPY

The benefits of intensive insulin therapy in the prevention of chronic complications in patients with diabetes mellitus are now well established. However, fear of hypoglycemia and patients' reluctance to use multiple daily injection regimens are major barriers to achieving good glycemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes. Inhaled insulin has been developed as prandial insulin with the advantage of minimally-invasive delivery. In type 1 and type 2 diabetic patients, inhaled insulin is as effective as regular insulin in combination with basal insulin. In type 2 diabetes, inhaled insulin has been tested in different stages of the disease. In patients failing on diet and exercise, inhaled insulin was more effective than rosiglitazone in the short term. In patients with deteriorating metabolic control treated with one (sulfonylurea or metformin) or two oral hypoglycemic agents (in combination), the addition of inhaled insulin was very effective, especially in patients with high HbA_{1c} levels. Overall patient satisfaction was higher with inhaled insulin than with subcutaneous insulin. Inhaled insulin produced a greater antibody response than subcutaneous insulin, but has not been associated with any adverse clinical events to date. In summary, inhaled insulin (Exubera®), as a novel prandial insulin delivery method, could potentially be an effective treatment in patients with type 1 and type 2 diabetes, especially in those reluctant to initiate or intensify insulin therapy to achieve treatment goals.

Key words: Exubera®. Inhaled insulin. Diabetes mellitus. Glycemic control. Patient satisfaction.

Los beneficios del tratamiento intensivo con insulina están bien demostrados en la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes. Sin embargo, el temor a la hipoglucemia y la resistencia al tratamiento con múltiples dosis de insulina son barreras importantes para alcanzar un buen control metabólico en los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. La insulina inhalada se ha desarrollado como insulina prandial, con la ventaja de una administración mínimamente invasiva. En los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, la insulina inhalada fue tan efectiva como la insulina regular en combinación con insulinas basales. En la diabetes tipo 2, la insulina inhalada se ha evaluado en diferentes estadios de la enfermedad. Tras el fracaso de la dieta y el ejercicio, la insulina inhalada fue más efectiva que la rosiglitazona a corto plazo. Cuando el control metabólico se deteriora en pacientes tratados con uno (sulfonilurea o metformina) o 2 hipoglucemiantes orales (en combinación), la adición de insulina inhalada fue muy efectiva, especialmente en aquellos con valores de hemoglobina glucosilada elevados. La satisfacción general con el tratamiento fue mayor con la insulina inhalada que con la insulina subcutánea. La insulina inhalada induce una mayor respuesta de anticuerpos que la insulina subcutánea, aunque sin efectos adversos conocidos. En resumen, la insulina inhalada (Exubera®), como nuevo sistema que libera insulina prandial, puede ser un tratamiento efectivo potencialmente en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, especialmente en los que son resistentes a su inicio o a la intensificación del tratamiento insulínico, para alcanzar los objetivos de control.

Palabras clave: Exubera®. Insulina inhalada. Diabetes mellitus. Control glucémico. Satisfacción del paciente.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica con amplias repercusiones clínicas, sociales y económicas. Diversos estudios han demostrado que el control estricto de la hiperglucemia puede retrasar o evitar la aparición de las complicaciones crónicas de la diabetes, que son responsables en gran medida del impacto de esta enfermedad^{1,2}. Sin embargo, a pesar de todas las evidencias disponibles, con frecuencia el control metabólico en muchos pacientes es subóptimo. El mal control metabólico es especialmente notable en los pacientes con diabetes tipo 2. En Estados Unidos se estima que hasta un 64% de estos pacientes no alcanza los objetivos terapéuticos recomendados en las guías clínicas³; una de las causas más frecuentes es la introducción tardía de la insulina. El tratamiento con insulina, el fármaco más eficaz en la reducción de la hiperglucemia, debe comenzarse cuando los pacientes no alcanzan los objetivos terapéuticos con el tratamiento combinado oral (fallo secundario).

Correspondencia: Dr. F.J. Ampudia-Blasco.
Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: Francisco.J.Ampudia@uv.es

No obstante, el miedo a la insulinización y la «complicidad» de algunos profesionales con el paciente provoca un retraso injustificado en la introducción de la insulina en la diabetes tipo 2⁴. En otros casos, los pacientes son reticentes a la intensificación del tratamiento insulínico con múltiples dosis de insulina, debido al mayor número de inyecciones (3-6 inyecciones/día). El desarrollo de sistemas de administración de insulina mínimamente invasivos, como la insulina inhalada (INH), representa, sin duda, un gran avance en la insulino terapia, que puede tener un gran impacto entre los pacientes y los profesionales sanitarios.

INSULINA INHALADA: FARMACOLOGÍA

En 1925, Gänsölen demostró por primera vez que la administración de insulina mediante aerosol producía un descenso de la glucemia. El territorio pulmonar, que tiene una extensión entre 100-140 m², resulta muy adecuado para la absorción de la insulina debido a la delgadez de la barrera alvéolo-capilar y a su amplia vascularización. La inhalación de insulina humana recombinante en polvo, con partículas del tamaño apropiado (1-5 µm de diámetro), produce un efecto hipoglucemiante similar a la insulina prandial, aunque la biodisponibilidad de esta vía de administración es del 10-15% respecto a la vía subcutánea⁵.

Exubera® (Pfizer Inc., Néctar Therapeutics) es la primera INH en polvo autorizada por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes adultos con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2. Se halla disponible en blísteres de 1 o 3 mg, con una potencia hipoglucemiante comparable a 3 u 8 unidades de insulina regular. La administración de insulina se realiza mediante un dispositivo inhalador especial, que funciona de forma neumática (fig. 1).

Los estudios de farmacocinética y farmacodinamia demuestran que la INH tiene un inicio de acción comparable al de la insulina lispro (~ 30 min), pero más rápido que la insulina regular humana, una acción metabólica máxima después de ~ 1,5 h, y con una duración total de acción de ~ 6 h, intermedia entre la insulina lispro y la insulina regular⁶. La variabilidad intrasujeto de la INH es comparable a la insulina regular humana subcutánea⁷. La utilización de dosis crecientes produce un aumento lineal, dependiente de la dosis, del efecto hipoglucemiante.

EFICACIA DE LA INSULINA INHALADA: ESTUDIOS CLÍNICOS EN FASE II

Los estudios en fase II (conceptuales o *proof-of-concept*) demostraron que la INH podía utilizarse como insulina prandial en terapia bolo basal en diabéticos tipo 1 y tipo 2.

Diabetes tipo 1

Skyler et al⁸ compararon, de forma aleatorizada, en un grupo de 73 pacientes con diabetes tipo 1, la administración de INH (antes de la ingesta) en combinación con insulina Ultralente (una vez al día, antes de acostarse) con el tratamiento previo de insulina regular e insulina NPH (2-3 inyecciones) durante 12 semanas. Ambos tratamientos tuvieron una eficacia similar, con una reducción comparable de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de ~ 0,6-0,8% (diferencia entre grupos, 0,2%; intervalo de confianza [IC] del 95%, -0,2 a 0,5). No hubo diferencias entre los grupos en la glucemia basal, la glucemia postprandial o la frecuencia de hipoglucemias graves. La INH fue bien tolerada y no se detectaron cambios en la función pulmonar en los pacientes que la recibieron.



Fig. 1. Dispositivo de inhalador de Exubera®. El inhalador pulmonar de insulina es un dispositivo reutilizable que emplea blísteres de 1-3 mg de insulina en polvo. Este sistema permite producir una nube de partículas en suspensión que, al ser inhaladas, pueden llegar a los alvéolos pulmonares. El inhalador funciona de forma mecánica, sin necesidad de baterías, tiene una longitud de 16,5 cm (con la cámara de expansión hasta 27,5 cm) y un peso de 170 g.

Diabetes tipo 2

Los estudios en fase II en la diabetes tipo 2 confirman la eficacia de la INH. En un grupo de pacientes con diabetes tipo 2, en tratamiento insulínico previo estable con o sin hipoglucemiantes orales (HO) (n = 26), el tratamiento durante 3 meses con INH (antes de la ingesta), en combinación con insulina Ultralente (una vez al día, antes de acostarse), se acompañó de una reducción significativa de la HbA_{1c} de ~ 0,7%, sin un incremento del peso o de la frecuencia de hipoglucemias graves⁹. Tampoco se objetivaron cambios en la función pulmonar respecto al inicio del estudio.

En otro estudio en fase II, se investigó la adición de la INH, 3 veces al día, al tratamiento con HO (sulfonilurea y/o metformina, en un grupo de 68 pacientes con diabetes tipo 2 y mal control metabólico), durante 12 semanas¹⁰. El tratamiento combinado con INH preprandial (n = 32) se acompañó de una importante reducción de la HbA_{1c} del 2,2% respecto al grupo control.

EFICACIA DE LA INSULINA INHALADA: ESTUDIOS CLÍNICOS EN FASE III

Los estudios en fase III, con un mayor número de pacientes y en situaciones semejantes a la práctica clínica habitual,

TABLA 1. Resumen de estudios en fase III con insulina inhalada en pacientes con diabetes tipos 1 y 2

Estudio	Pacientes (n)	Tratamiento asociado	Comparador	Glucemia en ayunas (mg/dl)	HbA _{1c} (%)
Diabetes tipo 1					
Skyler et al ¹¹	328	NPH	Regular + NPH	-35 ^b	-0,3
Quattrin et al ¹²	335	Ultralente	Regular + NPH ^a	-35 ^b	-0,2
Diabetes tipo 2					
DeFronzo et al ¹³	145	-	Rosiglitazona	-64	-2,3 ^b
Barnett et al ¹⁴	427	+ Sulfonilurea	Metformina + Sulfonilurea	-48	-2,1 ^b
Barnett et al ¹⁵	476	+ Metformina	Sulfonilurea + Metformina	-42	-2,1 ^c
Rosenstock et al ¹⁶	105	+ 2 HO	2 HO	-53 ^b	-1,9 ^b
		-		-23 ^b	-1,4 ^b
Hollander et al ¹⁷	299	Ultralente	Regular + NPH ^a	-20 ^b	-0,7

HO: hipoglucemiantes orales.

^aInsulina regular combinada con insulina NPH (2-3 inyecciones). ^bDiferencia significativa respecto al comparador. ^cp = 0,058.

han ampliado los conocimientos sobre el uso de la INH en los pacientes diabéticos (tabla 1).

Diabetes tipo 1

En un estudio aleatorizado, de 6 meses de duración, realizado en un amplio grupo de pacientes con diabetes tipo 1 (n = 328), el tratamiento con INH (preprandial, 0-10 min antes de la ingesta) demostró una reducción de la HbA_{1c} comparable a la obtenida con insulina regular (30 min antes de la ingesta), en combinación con insulina NPH (2 veces al día) (-0,3 frente a -0,1%, respectivamente)¹¹. Al final del estudio, la glucemia plasmática en ayunas fue menor en el grupo tratado con INH respecto al grupo control, a pesar de mayores dosis de insulina NPH antes de acostarse en el grupo de insulina regular (diferencia ajustada, -39,5 mg/dl; IC del 95%, -57,5 a -21,6), y la reducción de la glucemia posprandial de 2 horas fue similar. La incidencia de hipoglucemia fue menor con INH (9,3 frente a 9,9 episodios/paciente-mes), aunque la frecuencia de hipoglucemia grave fue mayor (6,5 frente a 3,3 episodios/100 pacientes-mes).

En otro estudio similar, 335 pacientes con diabetes tipo 1 fueron aleatorizados a un tratamiento con INH, 3 veces al día, en combinación con insulina Ultralente (antes de acostarse) o, alternativamente, a insulina regular preprandial con insulina NPH, de 2 a 3 veces al día, durante un período de 24 semanas¹². El descenso de la HbA_{1c} fue similar en el grupo de INH y en el grupo con tratamiento convencional (-0,2 frente a -0,4%, respectivamente). La reducción de la glucemia plasmática en ayunas fue mayor en el grupo con INH (diferencia ajustada, -25,17 mg/dl; IC del 95%, -43,39 a -6,95), al igual que el descenso de la glucemia posprandial (diferencia ajustada, -30,28 mg/dl; IC del 95%, -54,58 a -5,97). La frecuencia de hipoglucemia fue menor en el grupo con INH (8,6 frente a 9,0 episodios/paciente-mes). Respecto a la percepción del paciente, la satisfacción con el tratamiento fue mayor en el grupo tratado con INH.

Aunque la reducción de la HbA_{1c} en ambos estudios fue modesta (~0,2-0,3%), el tratamiento con INH demostró una mayor capacidad para reducir la glucemia plasmática en ayunas que la insulina regular. Hasta la fecha, no existen, aunque están en curso, estudios comparativos frente a análogos de insulina rápida ni en combinación con análogos de insulina de acción prolongada.

Diabetes tipo 2

A continuación, se presentan los estudios de eficacia clínica con INH en diversas situaciones clínicas de la diabetes tipo 2, siguiendo la perspectiva de la historia natural de esta enfermedad (tabla 1).

INH tras el fracaso de la dieta y el ejercicio

En un grupo de pacientes con diabetes tipo 2 y mal control metabólico (n = 145), tras el fracaso de la dieta y el ejercicio, la INH en monoterapia demostró una mayor eficacia en la consecución de los objetivos de control metabólico que la rosiglitazona (reducción de HbA_{1c}, -2,3% frente a -1,4%, respectivamente; diferencia ajustada, -0,89%; IC del 95%, -1,23 a -0,55)¹³. El descenso de la glucemia plasmática basal fue similar en ambos grupos (INH frente a rosiglitazona, -64 frente a -56 mg/dl). La frecuencia de hipoglucemia (episodios/pacientes-mes) fue muy superior con INH (0,7 frente a 0,05, ~ 15 veces más riesgo con INH), aunque no se detectaron hipoglucemias graves con INH. A pesar de la corta duración del estudio (12 semanas), que podría haber minimizado las ventajas de la rosiglitazona, este estudio demuestra conceptualmente que la INH como insulina prandial podría ser una alternativa a los HO, tras el fracaso del tratamiento con dieta y ejercicio.

INH tras el fracaso de uno o 2 hipoglucemiantes orales

En pacientes con diabetes tipo 2 y mal control metabólico (HbA_{1c} ≥ 8,0%) con sulfonilurea (n = 427), se comparó la adición de INH frente a metformina durante un período de 24 semanas¹⁴. En los pacientes con una HbA_{1c} basal > 9,5%, el tratamiento con INH fue más eficaz en la reducción de la HbA_{1c} que la metformina (-2,17 frente a -1,79%, respectivamente; p = 0,002). En los pacientes con una HbA_{1c} basal ≤ 9,5%, ambos tratamientos fueron comparables (-1,94 frente a -1,87%, respectivamente; p = 0,610). Los pacientes tratados con INH aumentaron una media de 3,14 kg más que los que recibieron metformina (+3,0 frente a -0,1 kg, respectivamente). El número de hipoglucemias fue mayor con INH que con metformina (0,33 frente a 0,15 episodios/paciente-mes), aunque no hubo ningún abandono por esta causa. La frecuencia de abandonos por efectos relacionados con el tratamiento fue mayor con metformina (2,0%, por molestias abdominales y diarrea) que con INH (0,5%, por sudoración excesiva).

En otro estudio similar, durante un período de 24 semanas se comparó la adición de INH frente a glibenclámda en un grupo de pacientes con mal control metabólico (HbA_{1c} ≥ 8,0%), tratados con metformina en monoterapia (n = 476)¹⁵. En los pacientes con una HbA_{1c} basal > 9,5%, el tratamiento con INH fue más eficaz que la glibenclámda en la reducción de la HbA_{1c} (-2,90 frente a -2,59%, respectivamente; p = 0,004). En los pacientes con una HbA_{1c} basal ≤ 9,5%, ambos tratamientos fueron comparables (-1,44 frente a -1,58%, respectivamente; p = 0,733). El incremento de peso fue similar en ambos grupos (INH frente a glibenclámda,

+2,4 frente a +2,0 kg, respectivamente). Aunque el número de hipoglucemias fue mayor con INH que con glibenclamida (0,18 frente a 0,08 episodios/paciente-mes), tampoco hubo más abandonos en el grupo con INH por esta causa. La frecuencia de abandonos por efectos relacionados con el tratamiento fue algo superior con INH (2,1%, 5 casos, sólo 2 por tos) que con glibenclamida (0,4%).

En otro estudio aleatorizado, de menor duración (12 semanas), realizado en pacientes con diabetes tipo 2 y fracaso secundario con 2 HO (n = 309), la combinación o sustitución con INH resultó en una reducción significativa de la HbA_{1c} frente al mantenimiento del tratamiento combinado oral (INH + 2 HO frente a 2 HO: diferencia ajustada, -1,67%; IC del 95%, -1,90 a -1,44%; INH frente a 2 HO: diferencia ajustada, -1,18%; IC del 95%, -1,41 a -0,95%)¹⁶. Frente al tratamiento con 2 HO, ambos grupos con INH se acompañaron de una disminución significativa de la glucemia plasmática en ayunas (INH + 2 HO frente a 2 HO: diferencia ajustada, -53 mg/dl; IC del 95%, -66 a -41; INH frente a 2 HO: diferencia ajustada, -24 mg/dl; IC del 95%, -36 a -11) y de la glucemia posprandial de 2 h (INH + 2 HO frente a 2 HO: diferencia ajustada, -76 mg/dl; IC del 95%, -93 a -58; INH frente a 2 HO: diferencia ajustada, -62 mg/dl; IC del 95%, -79 a -45). El incremento de peso fue superior con INH respecto al grupo control y similar en ambos grupos con INH (diferencia frente a control ~ +2,8 kg). También, la frecuencia de hipoglucemias fue mayor con INH (INH + 2 HO frente a INH frente a 2 HO, 1,7 frente a 1,3 frente a 0,1 episodios/paciente-mes. Tan sólo hubo un episodio de hipoglucemia grave en el grupo tratado con INH en monoterapia).

Estos resultados sugieren que la INH en combinación con uno o 2 HO podría ser una alternativa terapéutica frente a otras estrategias más consolidadas. La INH es particularmente eficaz frente a la terapia combinada oral en los pacientes con mayor grado de deterioro metabólico con un solo fármaco oral. Respecto a los pacientes en tratamiento previo con 2 HO, la INH sola o en combinación podría ser una alternativa a la terapia combinada con insulina basal. Hasta la fecha no se han publicado estudios que comparen la eficacia de estas opciones de tratamiento.

INH en pacientes con tratamiento previo con insulina

En pacientes con diabetes tipo 2 y tratamiento previo con insulina (n = 299), la INH administrada 3 veces al día en combinación con insulina Ultralente (antes de acostarse) demostró una reducción de HbA_{1c} comparable (~ 0,6-0,7%) frente al tratamiento con 2 dosis de insulina regular e insulina NPH durante un período de 24 semanas; aunque la proporción de pacientes con INH que alcanzaron el objetivo de HbA_{1c} < 7% fue mayor (el 46,9 frente al 31,7%, respectivamente)¹⁷. El tratamiento con INH fue más eficaz en la reducción de la glucemia plasmática en ayunas (diferencia media, -15,9 mg/dl; IC del 95%, -26,6 a -5,2), aunque ambos tratamientos fueron comparables en el control de la glucemia posprandial de 2 h. No hubo ganancia de peso con INH, pero sí en el grupo con tratamiento subcutáneo (diferencia media, -1,29 kg; IC del 95%, -1,98 a -0,59). Respecto al número total de hipoglucemias, éstas fueron algo menores con INH frente al grupo control (1,4 frente a 1,6 episodios/paciente-mes; razón de riesgo, 0,89; IC del 95%, 0,82-0,97), aunque no hubo diferencias en las hipoglucemias graves.

Debe destacarse, al igual que en la diabetes tipo 1, el mayor impacto de la INH sobre la glucemia basal con respecto a los tratamientos que incluyen únicamente insulinas administradas de forma subcutánea. Hasta el momento se desco-

noce el mecanismo exacto que pueda explicar este efecto singular de la INH, lo que sin duda debe estar relacionado con la vía de absorción de la insulina (pulmonar).

EFICACIA DE LA INSULINA INHALADA: ESTUDIOS A LARGO PLAZO

Los datos disponibles, aunque no publicados, confirman un control metabólico sostenido con INH después de más de 2 años, en pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 en tratamiento con insulina (fig. 2)^{18,19}. Recientemente, se han presentado datos de seguimiento a 4 años de un grupo reducido de pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, que confirman la reducción sostenida de la HbA_{1c} con INH²⁰.

INSULINA INHALADA: DOSIFICACIÓN

La limitada biodisponibilidad de la INH hace que necesariamente las dosis sean más elevadas que con insulina subcutánea. Al igual que ésta, las dosis de INH (en mg; 1 mg equivale a ~ 3 U de insulina subcutánea) dependerán del tipo de diabetes, de la fase evolutiva de la enfermedad (o la reserva pancreática persistente), del grado de obesidad del paciente (o resistencia a la insulina) y del tratamiento asociado (tipo de insulina basal, en combinación con uno o 2 HO, etc.). En la figura 3 se expone la dosis total diaria final alcanzada en diversos estudios en fase III, en diabetes tipo 1 y tipo 2.

Además, existen diversos factores relacionados con la absorción pulmonar de INH que influyen de forma importante en la dosis efectiva del fármaco. Se ha demostrado que el tabaquismo aumenta la permeabilidad de barrera alvéolo-capilar²¹. Por ello, las necesidades de INH en fumadores activos son inferiores a las de los no fumadores²², lo que contrasta con la insulina subcutánea, que se absorbe menos en los fumadores²³. Por el contrario, el abandono del hábito tabáquico tiene el efecto contrario con un descenso de los valores de insulina del ~ 50-60%, tan sólo 3 semanas después de dejar de fumar²⁴. Estas diferencias en la farmacología de INH con el tabaquismo podrían inducir un número elevado de efectos adversos (hipo o hiperglucemias). Por este motivo, fumar está contraindicado en los pacientes en tratamiento con INH. En los pacientes asmáticos, por el contrario, la absorción de INH está disminuida²⁵. En la actualidad, la acción de INH en este tipo de pacientes y en los que presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un área de intensa investigación.

INSULINA INHALADA: CALIDAD DE VIDA

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con INH tiene un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes diabéticos. Estas ventajas son particularmente importantes en los pacientes con diabetes tipo 2, generalmente reticentes a la insulinización.

En comparación con la insulina subcutánea, el tratamiento con INH en diabetes tipo 1 mejora de forma significativa aspectos como la satisfacción general con el tratamiento (el 35,1 frente al 10,6%; p < 0,01) o la percepción de la conveniencia/facilidad de uso (el 41,3 frente al 11,2%; p < 0,01)²⁶. La mejoría en el grado de satisfacción se asoció a la mejoría del control metabólico (r = -0,27; p = 0,04). En pacientes con diabetes tipo 2 (n = 47), el tratamiento con INH durante 12 semanas se acompañó también de una mejora de la satisfacción general frente al tratamiento con insulina subcutánea (el 31 frente al 13%; p < 0,05)²⁷. Este incremento en el grado de satisfacción se correlacionó con la mejora del control metabólico (r = -0,30; p < 0,05).

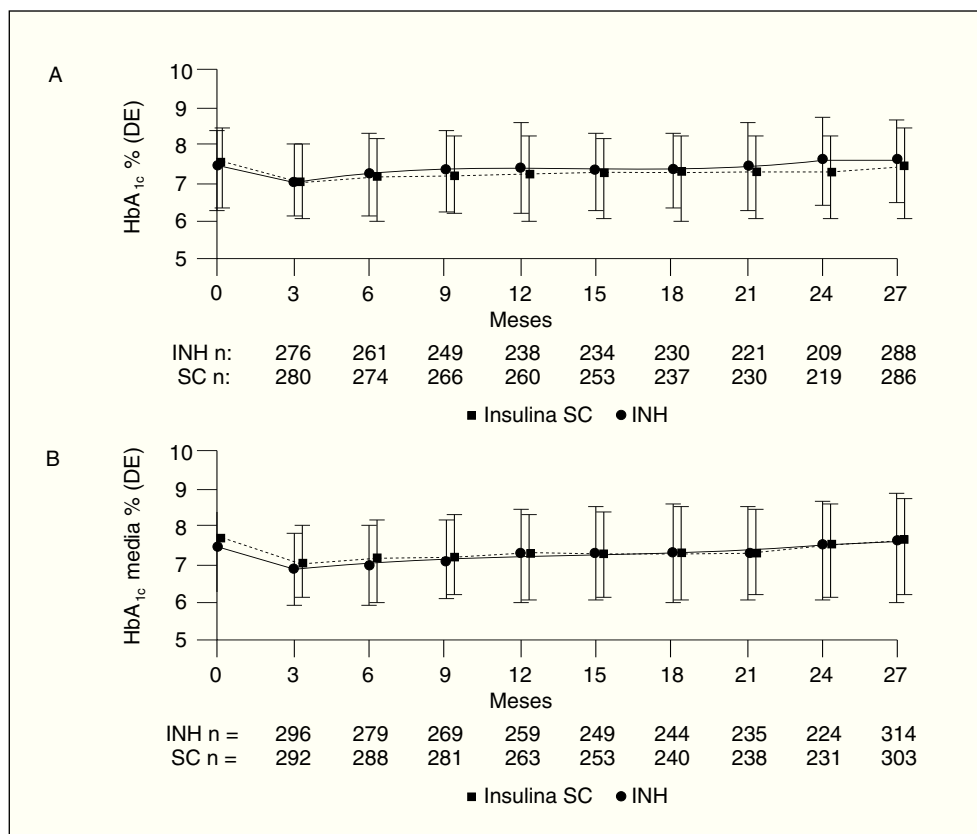


Fig. 2. Control metabólico a largo plazo con insulina inhalada (INH) en pacientes con diabetes tipo 1 (A) y tipo 2 (B). El tratamiento con INH a largo plazo (más de 2 años) presenta una reducción sostenida de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), comparable a la insulina subcutánea, tanto en pacientes con diabetes tipo 1¹⁸ (A) como con diabetes tipo 2¹⁹ (B). DE: desviación estándar; SC: subcutánea.

Los estudios de extensión a largo plazo, en pacientes con diabetes tipo 1 (n = 70) y 2 (n = 51), demuestran que la mayoría (85%) de los pacientes tratados con INH continuarían

con el tratamiento después de un año, un 13,3% cambiaría a insulina subcutánea y un 1,7% abandonaría el tratamiento²⁸. Entre los pacientes que recibieron insulina subcutánea tan

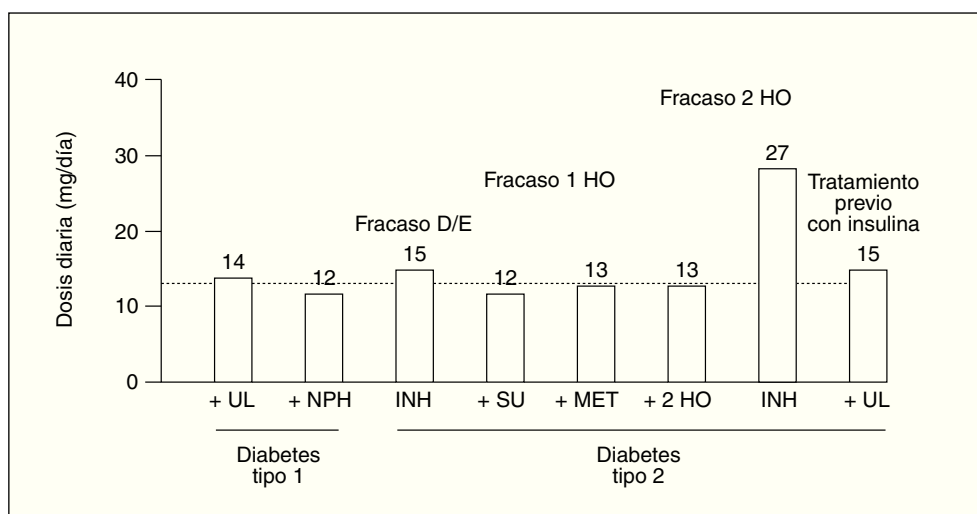


Fig. 3. Dosis total diaria de insulina inhalada (INH) en diabetes tipo 1 y tipo 2¹¹⁻¹⁷. Esta figura incluye la dosis media total diaria de INH (en mg) utilizada en estudios en fase III, en diabetes tipo 1 y tipo 2. D/E: dieta y ejercicio; HO: hipoglucemiantes orales; MET: metformina; NPH: insulina NPH; SU: sulfonilurea; UL: insulina Ultralente.

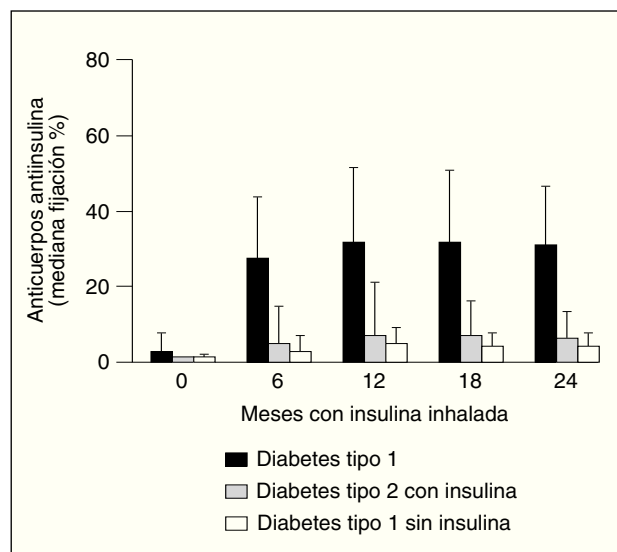


Fig. 4. Valores de anticuerpos antiinsulina en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, con o sin tratamiento previo con insulina antes y durante 24 meses de la exposición a la insulina inhalada (INH). Las barras representan el percentil 75. (Modificada de Fineberg et al²⁹.)

sólo un 21,3% continuaría con el tratamiento, un 75,4% cambiaría a INH y un 3,3% no continuaría con el tratamiento. Después de un año (estudio de extensión), el tratamiento con INH obtuvo una mejora significativa de la satisfacción general (el 37,9 frente al 3,1%; $p < 0,01$) y, también, de la facilidad de uso (el 43,2 frente al -0,9%; $p < 0,01$).

INSULINA INHALADA: EFECTOS ADVERSOS

Al igual que con el uso de cualquier insulina, el efecto adverso observado con más frecuencia con la INH es la hipoglucemia, que ya se ha descrito anteriormente. Otros efectos adversos de escasa importancia, que pueden observarse con cierta frecuencia, son la tos y la disnea ligera. La tos puede aparecer hasta en una tercera parte de los pacientes. Se trata de una tos seca leve, más frecuente durante el primer mes de inicio del tratamiento y que suele disminuir con el tiempo. Tan solo un 1% de los pacientes fueron retirados de los estudios por este motivo. La disnea fue descrita tan sólo por un 4% de los pacientes tratados con INH. Esta disnea fue leve en intensidad y no progresiva. Estos y otros aspectos relacionados serán desarrollados en el artículo correspondiente a la seguridad pulmonar de esta monografía.

Finalmente, debe comentarse el aumento de los valores de anticuerpos antiinsulina con el tratamiento de INH. Este incremento de los anticuerpos antiinsulina se ha descrito, aunque de menor magnitud, con los análogos de insulina por vía subcutánea, pero su significado clínico, si es que tiene alguno, es desconocido por el momento. Los anticuerpos antiinsulina (tipo IgG) aumentan más en los pacientes con diabetes tipo 1 que en los que tienen diabetes tipo 2²⁹. La titulación se incrementa inicialmente para estabilizarse a los 3-6 meses de tratamiento (fig. 4). Tras la supresión del tratamiento, los valores de anticuerpos disminuyen hasta valores basales. No se ha podido relacionar el aumento de los niveles de anticuerpos antiinsulina con alteraciones en los parámetros de eficacia o de seguridad de la INH³⁰.

CONCLUSIONES

La INH es una insulina prandial con una eficacia comparable a la de la insulina regular humana en diabetes tipo 1 y 2. En monoterapia, o combinada con HO, se asocia a una importante reducción de la HbA_{1c} en pacientes con diabetes tipo 2. Además, la INH ha demostrado una reducción consistente de la glucemia en ayunas de causa desconocida. Frente a la insulina subcutánea, la INH es preferida por la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, tal como lo demuestran los estudios a corto y largo plazo. Respecto a los efectos secundarios, los estudios realizados hasta la fecha no sugieren que el incremento observado de anticuerpos antiinsulina parezca tener alguna traducción clínica adversa. En conclusión, la INH, como método mínimamente invasivo de administración de insulina, representa una valiosa alternativa, que se debe considerar en la diabetes tanto tipo 1 como tipo 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
3. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes. A preliminary report. *Diabetes Care.* 2004;27:17-20.
4. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:1535-40.
5. Patton JS, Bukar JG, Eldon MA. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled insulin. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:781-801.
6. Rave K, Bott S, Heinemann L, Sha S, Becker RHA, Willavize SA, et al. Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously injected insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Care.* 2005;28:1077-82.
7. Heinemann L, Klappoth W, Rave K, Hompesch B, Linkeschow R, Heise T. Intra-individual variability of the metabolic effect of inhaled insulin together with an absorption enhancer. *Diabetes Care.* 2000;23:1343-7.
8. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng SL, et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 2001;357:331-5.
9. Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng S, et al. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2001;134:203-7.
10. Weiss SR, Cheng SL, Kourides IA, Gelfand RA, Landschulz WH. Inhaled insulin provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with oral agents: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2003;163:2277-82.
11. Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, Yale J-F, Gerich JE, Gerstein HC, et al. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects. A 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care.* 2005;28:1630-5.
12. Quattrin T, Bélanger A, Bohannon NJV, Schwartz SL, for The 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;27:2622-7.
13. DeFronzo RA, Cefalu WT, Pullman J, Bode BW, for The 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;28:1922-8.
14. Barnett AH, Dreyer M, Lange P, Serdarevic-Pehar M, on behalf of The Exubera Phase III Study Group. 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 sulphonylurea. *Diabetes Care.* 2006;29:1282-7.
15. Barnett AH, Dreyer M, Lange P, Serdarevic-Pehar M, on behalf of The Exubera Phase III Study Group. 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;29:1818-25.
16. Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, Clement SC, Moore P, Bowering K, 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;143:549-58.

17. Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS, 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;27:2356-62.
18. Jovanovic J, Klioze SS, Reis J, Duggan W. Inhaled human insulin (Exubera®) therapy shows sustained efficacy and is well tolerated over a 2-year period in patients with type 1 diabetes (T1DM). *Diabetes*. 2006;55 Suppl 1:A26.
19. Rosenstock J, Foyt H, Klioze S, Ogawa M, Aubin JS, Duggan W. Inhaled human insulin (Exubera®) therapy shows sustained efficacy and is well tolerated over a 2-year period in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes*. 2006;55 Suppl 1:A26.
20. Skyler JS, for the Inhaled Insulin Phase 2 Study Group. Long-term, sustained efficacy and safety of inhaled insulin after 4 years of continuous therapy. *Diabetologia*. 2004;47:A311.
21. Jones JG, Minty BD, Lawler P, Hulands B, Crawlwy JC, Veall N. Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *Lancet*. 1980;1:66-8.
22. Himmelmann A, Jendle J, Mellen A, Petersen AH, Dahl UL, Wollmer P. The impact of smoking on inhaled insulin. *Diabetes Care*. 2003;26:677-82.
23. Miller LG. Cigarettes and drug therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharm*. 1990;9:125-35.
24. Sha S, Becker R, Willavize S, et al. The effect of smoking cessation on the absorption of inhaled insulin (Exubera). *Diabetes*. 2002;51 Suppl 1:A133.
25. Henry RR, Mudaliar SRD, Howland III WC, Kim D, An B, Reinhardt RR. Inhaled insulin using the AERx insulin diabetes management system in healthy and asthmatic subjects. *Diabetes Care*. 2003;26:764-9.
26. Gerber RA, Cappelleri JC, Kourides IA, Gelfand RA. Treatment satisfaction with inhaled insulin in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2001;24:1556-9.
27. Cappelleri JC, Cefalu WT, Rosenstock J, Kourides IA, Gerber RA. Treatment satisfaction in type 2 diabetes: a comparison between an inhaled insulin regimen and a subcutaneous insulin regimen. *Clin Ther*. 2002;24:552-64.
28. Rosenstock J, Cappelleri JC, Gerber RA. Patient satisfaction and glyce-mic control after 1 year with inhaled insulin (Exubera) in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1318-23.
29. Fineberg SE, Kawabata T, Finco-Kent D, Cameron L, Krasner A. Anti-body response to inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes: an analysis of initial phase II and III Exubera trials and a two-year extension trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3287-94.
30. Heise T, Bott S, Tusek C, Kawabata T, Finco-Kent D, Liu C, et al. The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and sub-cutaneous insulin. A prospective randomized pharmacodynamic study. *Diabetes Care*. 2005;28:2161-9.