

Eficacia y seguridad de la insulina inhalada en el tratamiento de la diabetes mellitus

Aurora Llanos Méndez y Román Villegas-Portero

Objetivo. Valorar la eficacia y la seguridad de la insulina inhalada.

Diseño. Revisión sistemática.

Fuentes de datos. Bases de datos referenciales MEDLINE (1999 a noviembre 2005) y EMBASE (2000 a noviembre 2005), en la base CENTRAL (Cochrane Library), Agencia Europea del Medicamento, Food and Drug Administration, Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías, Red Europea Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan), y varios registros de investigación.

Selección de los estudios. Se recuperaron 8 ensayos clínicos. Se excluyeron los estudios que no se compararon con la insulina subcutánea y los que no midieron el control metabólico o la satisfacción y la calidad de vida.

Extracción de los datos. Lectura crítica según la metodología propuesta por el programa CASPe.

Resultados. La diferencia de valores medios de descenso de la hemoglobina glucosilada en ambos grupos fue del -0,07% (intervalo de confianza [IC] del 95%, -0,32 a 0,17) para diabéticos tipo 2 y entre el 0,16% (IC del 95%, -0,01 a 0,32) y el -0,16% (IC del 95%, -0,34 a 0,01) en diabéticos tipo 1. Las hipoglucemias por sujeto-mes fueron similares (entre 0,83 y 1,57 en diabéticos tipo 2 y entre 8,6 y 9,9 en diabéticos tipo 1). Los resultados de calidad de vida y satisfacción fueron favorables al grupo intervención ($p < 0,05$). Los efectos secundarios fueron comparables, excepto en la aparición de tos (el 21-27% en la insulina inhalada y el 2-7% en la insulina subcutánea).

Conclusiones. La insulina inhalada es equiparable a la subcutánea en el control metabólico, el número de hipoglucemias y los efectos adversos. Sin embargo, los ensayos recuperados presentaron algunos problemas de validez interna y externa. Se precisan estudios con un mayor seguimiento para evaluar las posibles alteraciones pulmonares.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Insulina. Tratamiento farmacológico. Revisión de la literatura científica.

EFFICACY AND SAFETY OF INHALED INSULIN IN DIABETES MELLITUS TREATMENT

Objective. To evaluate the efficacy and safety of inhaled insulin.

Design. Systematic review.

Data sources. Reference data bases, MEDLINE (1999 to November 2005) and EMBASE (2000 to November 2005), the CENTRAL base (Cochrane Library), the European Drug Agency, the Food and Drug Administration, the International Network of Technology Evaluation Agencies, the European Network for Early Detection (EuroScan), and various research registers.

Studies. Eight clinical trials were recovered. Studies not comparing inhaled with subcutaneous insulin and those that did not measure metabolic control or satisfaction and quality of life were excluded.

Data extraction. Critical reading using the methods proposed by the CASPe programme.

Results. The difference between the 2 groups in mean values of descent of glycosylated haemoglobin was -0.07% (95% CI, -0.32 to 0.17) for type-2 diabetics; and between 0.16% (95% CI, -0.01 to 0.32) and -0.16% (95% CI, -0.34 to 0.01) in type-1 diabetics.

Hypoglycaemias per subject-month were similar (between 0.83 and 1.57 in type-2 diabetics and between 8.6 and 9.9 in type-1 diabetics). Quality of life and satisfaction were favourable to the intervention group ($P < .05$). Secondary effects were comparable except in the appearance of cough (21%-27% in inhaled and 2%-7% in subcutaneous insulin).

Conclusions. Inhaled insulin is comparable to subcutaneous insulin in metabolic control, the number of hypoglycaemias and side-effects. However, the trials reviewed showed certain problems of internal and external validity. Studies with longer follow-up are needed, in order to evaluate possible lung disorders.

Key words: Diabetes mellitus. Insulin. Drug therapy. Review of the literature.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Sevilla. España.

Correspondencia:
A. Llanos.
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Consejería de Salud. Avda. de la Innovación, s/n (edificio Arena 1). 41020 Sevilla. España.
Correo electrónico:
aurora.llanos.ext@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 14-6-2006.
Manuscrito aceptado para su publicación el 18-10-2006.

Este trabajo es parte de un informe disponible en la página web de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía:
<http://www.csalud.junta-andalucia.es/orgdep/actsa/default.asp>

Introducción

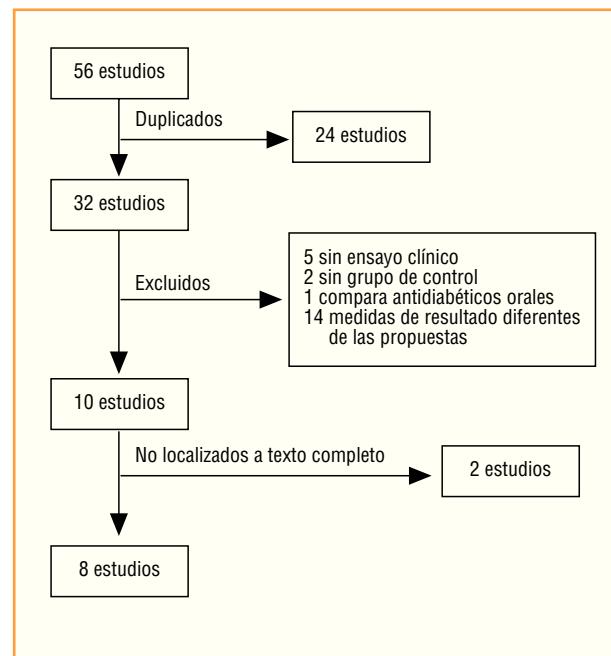
La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica producida por un defecto en la producción de la insulina, en su utilización o ambos. Tanto el tipo 1 como el tipo 2 suponen un importante problema sanitario debido a su magnitud y a la morbilidad que ocasionan. Las estimaciones nacionales apuntan a una incidencia de DM tipo 1 (DM1) de 11-15 casos por 100.000 personas y año en la población menor de 15 años. En cuanto a la de tipo 2 (DM2), su incidencia anual se sitúa entre 60 y 150 casos nuevos por 100.000 habitantes según los datos del Plan Integral de Diabetes de Andalucía 2003-2007. Los beneficios del control de la glucemia con la terapia intensiva con insulina subcutánea han sido ampliamente demostrados. Sin embargo, cuenta con inconvenientes que repercuten en la adhesión al tratamiento. La insulina inhalada utiliza la vía pulmonar para transportar la insulina directamente al sistema circulatorio aprovechando el gran lecho vascular y la permeabilidad de los alvéolos¹. Esto permite la aplicación de forma no invasiva de insulina de acción rápida¹⁻⁹, a la vez que proporciona menor tiempo de hiperinsulinemia posprandial, adaptándose bien a las necesidades fisiológicas¹⁻³.

Cada inhalación (a través de aerosoles de insulinas en polvo seco o insulina líquida) equivale al paso al sistema circulatorio de 3 a 9 unidades de insulina inyectada, por lo que se suelen necesitar una o dos inhalaciones para cada dosis preprandial⁷.

Con anterioridad a la reciente aprobación de esta nueva tecnología por parte de la Food and Drug Administration y la Agencia Europea del Medicamento, se planteó la realización de una revisión de la literatura científica con el fin de valorar la eficacia y la seguridad de la insulina en su administración inhalada.

Métodos

Se ha realizado una revisión bibliográfica en la que se incluyeron ensayos clínicos que compararon la insulina subcutánea y la inhalada, así como revisiones sistemáticas. Se excluyeron los estudios sin grupo control o los que compararon la insulina inhalada con los antidiabéticos orales y los que no mostraron parámetros de control metabólico o satisfacción y calidad de vida como medidas de resultado. La metodología se basó en una búsqueda en las bases de datos referenciales MEDLINE (1999 a noviembre 2005) y EMBASE (2000 a noviembre 2005). Para ello se utilizaron los descriptores MeSH «Diabetes-Mellitus-Type-1», «Diabetes-Mellitus-Type-2», «Nebulizers-and-Vaporizers», «Insulin», «Powder-inhaler» y descriptores en texto libre «Diabetes», «AERx», «Exubera», «Inhaled insulin». También se consultó el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library, la Agencia Europea del Medicamento (EMEA), la Food and Drug Administration (FDA), la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), la



Esquema general del estudio

Esquema del proceso de selección de los estudios originales.

Red Europea Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan), el registro de ensayos clínicos norteamericano y el Registro Nacional de Investigación del Reino Unido. Se realizó un análisis crítico utilizando la metodología propuesta por el programa de lectura crítica CASPe¹⁰.

Resultados

Uno de los estudios recuperados fue una revisión sistemática de la literatura científica realizada por la Colaboración Cochrane⁹. En ella se recuperaron 6 ensayos, aunque gran parte de las publicaciones no estuvieron disponibles a texto completo. La calidad de los estudios no fue buena. Los resultados indicaron que los pacientes prefirieron la insulina inhalada a la inyectada, aunque se obtuvieron similares concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y un número de eventos hipoglucémicos análogo. Al considerarse esta revisión como de buena calidad, se tomó como punto de partida para ser actualizada.

Se seleccionaron 10 ensayos clínicos de fase II/III diferentes de los incluidos en la revisión Cochrane, de los que se recuperaron 8 a texto completo. Dos de los estudios utilizan la misma población para exponer diferentes medidas de resultado^{5,7}, otro realiza un análisis preintervención y postintervención³, y un cuarto utilizó a la población participante en dos estudios previos para evaluar las preferencias acerca de seguir o no usando la vía inhalada⁴. Las características de los estudios se resumen en la tabla 1.

TABLA
1Descripción de los ensayos
clínicos originales

Autor, año y referencia bibliográfica	Tipo de DM y N	Seguimiento (meses)	Aleatorizado	Cegado	Pérdidas. Análisis por intención de tratar	Descripción de las intervenciones	Los pacientes se trataron igual excepto en la intervención	Medidas de resultado
Hollander et al, 2004 ¹	DM 2 GI: 149 GC: 150	6	Sí	No	Describe las pérdidas en ambos grupos.	GI: aerosoles insulina en polvo seco antes de las comidas + insulina ultralenta antes de dormir GC: insulina regular + insulina NPH desayuno + insulina regular cena + insulina NPH cena o al acostarse Las dosis se ajustan en ambos grupos semanalmente	Sí	Control metabólico Efectos secundario y seguridad Calidad vida Satisfacción
Quattrin et al, 2004 ²	DM1 GI: 170 GC: 165	6	Sí	No	Describe las pérdidas en ambos grupos	GI: aerosoles insulina en polvo seco antes de las comidas más insulina ultralenta antes de dormir GC: insulina regular + insulina NPH desayuno + insulina regular cena + insulina NPH cena o al acostarse Las dosis se ajustan en ambos grupos semanalmente	Sí	Control metabólico Efectos secundarios y seguridad Calidad vida Satisfacción
Cefalu et al, 2001 ³	DM2 GI: 26	3	Sí Autocontrol	No	No describe	Aerosoles insulina en polvo seco antes de las comidas + insulina ultralenta antes de dormir	Sí	Control metabólico Efectos secundarios y seguridad
Rosenstock et al, 2004 ⁴ Pacientes con opción de cambiar o continuar con el tratamiento asignado	DM 1 y 2 Inh-inh: 45 Sc-inha: 40 Sc-sc: 9 Inh-sc: 8	12	No a partir del tercer mes Sin diferencias aparentes entre grupos excepto en edad y tiempo de evolución de la diabetes	No	No describe las causas	GI: aerosoles insulina en polvo seco antes de las comidas + insulina ultralenta antes de dormir GC: insulina regular precomida (2-3 veces/día) + insulina ultralenta antes de dormir Las dosis se ajustan en ambos grupos semanalmente	Nada indica que no	Control metabólico Seguridad Satisfacción
Gerber et al, 2001 ⁵	DM1 GI: 35 GC: 35	3	Sí Sin diferencias significativas entre grupos	No	No lo indica No lo indica	GI: aerosoles insulina en polvo seco antes de las comidas + insulina ultralenta antes de dormir GC: insulina regular precomida (2-3 veces/día)	Inciso	Control metabólico Seguridad Satisfacción
Hermansen et al, 2004 ⁶	DM2 GI: 54 GC: 53	3	Sí Sin diferencias significativas entre grupos	No	Describe las pérdidas en ambos grupos Sí para HbA _{1c} y glucosa en ayunas	GI: AERx antes de las comidas e insulina NPH al acostarse (dosis basadas en requerimientos previos) GC: insulina rápida precomida (3 veces/día) + insulina NPH antes de dormir	Sí	Control metabólico Efectos secundarios y seguridad
Skyler et al, 2001 ⁷	DM1 GI: 35 GC: 37	3	Sí Descripción del método de asignación Sin diferencias significativas entre grupos	No	Descripción detallada Sí	GI: aerosoles insulina en polvo seco antes de las comidas + insulina ultralenta antes de dormir. Descripción detallada de la composición GC: insulina regular precomida 2 o 3 veces/día + 2 insulina NPH/día Las dosis se ajustan en ambos grupos semanalmente	Nada indica que no	Control metabólico Efectos secundarios y seguridad Satisfacción
Skyler et al 2005 ⁸	DM1 GI: 163 GC: 165	6	Sí	No	Descripción detallada Sí	GI: aerosol insulina en polvo seco antes de las comidas más insulina NPH 2 veces al día GC: insulina basal o bolo insulina regular precomida más insulina NPH 2 veces al día Las dosis se calculan según varios factores bien descritos	Sí	Control metabólico Efectos secundarios y seguridad

CI: grupo intervención; GC: grupo control; inh-inh: continúan con insulina inhalada; sc-inh: cambian desde subcutánea a inhalada; sc-sc: continúan con insulina subcutánea; inh-sc: cambian desde inhalada a subcutánea; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; AERx: insulina líquida en aerosol.

Control metabólico

Hemoglobina glucosilada

En los pacientes con DM2, la HbA_{1c} descendió desde los valores basales y mostró un cambio del -0,71% (intervalo de confianza [IC] del 95%, -1 a -0,42%)³.

Cuando se comparó el descenso de la HbA_{1c} con un grupo control, ambas pautas de tratamiento fueron estadísticamente comparables^{1,2,6-8}, tanto en pacientes con DM2 (diferencia entre los valores medios de descenso alcanzados por ambos grupos y los valores ajustados del -0,07%; IC del 95%, -0,32 a 0,17)¹ como en pacientes con DM1 (0,16% [IC del 95%, -0,01 a 0,32]²; 0,2% [IC del 95%, -0,2 a 0,5]⁷ y -0,16% [IC del 95%, -0,34 a 0,01]⁸). El porcentaje de pacientes que consiguieron alcanzar una HbA_{1c} < 7% en la semana 24 fue comparable en los grupos de intervención y control^{2,8} para los pacientes con DM1. En los pacientes con DM2, la *odds ratio* ajustada (grupo intervención-grupo control) de alcanzar dicho objetivo fue de 2,27 (IC del 95%, 1,24-4,14)¹.

Eventos hipoglucémicos

El número medio de eventos hipoglucémicos por sujeto y mes fue similar en ambos grupos, con cifras que oscilaron entre 0,83 y 1,57 para pacientes con DM2^{1,3,6} y entre 8,6 y 9,9 en los sujetos con DM tipo 1^{2,8}. El riesgo de hipoglucemia total fue menor en los pacientes con insulina inhalada (cociente de riesgo < 0,89; IC del 95%, 0,82-0,97 para diabéticos tipo 2^{1,6} y < 0,96; IC del 95%, 0,93-0,99 para diabéticos tipo 1)^{2,8}. Skyler et al⁷ no hallaron diferencias significativas entre la ocurrencia y la gravedad de las hipoglucemias entre los grupos.

Los episodios de hipoglucemias graves fueron poco o nada frecuentes entre los sujetos con DM2^{1,3,6}. En los diabéticos tipo 1 se produjeron entre 5,5 y 6,5 episodios por cada 100 sujetos-mes en el grupo intervención frente a 3,3 y 4,7 en el grupo control^{2,8}, con un riesgo relativo calculado por Skyler et al⁸ de 2 (IC del 95%, 1,28-3,12).

Glucosa plasmática

Mayor reducción de las concentraciones de glucosa sérica en ayunas en el grupo de intervención comparado con el grupo control^{1,2,6-8} (diferencia entre los cambios medios ajustada que oscila entre -15,9 y -39,53 mg/dl). Sin embargo, no se encontraron diferencias cuando la medición se realizó con las determinaciones de glucosa capilar⁶. Se observaron cambios equivalentes entre ambos grupos en las determinaciones de glucosa posprandial^{1,3,5,8}.

Satisfacción y calidad de vida

Todas las subescalas de satisfacción (apoyo, carga, conveniencia, eficacia, flexibilidad, satisfacción, molestias, interferencia, dolor, preferencia, efectos secundarios, social) mostraron similares efectos favorables asociados con la in-

sulina inhalada ($p < 0,0001$)^{1,2}. Uno de los estudios no halló diferencias en el bienestar social⁵. La escala de calidad de vida y las subescalas de percepción de salud e interferencia de los síntomas también muestran mejoras favorables al grupo intervención frente al grupo control ($p < 0,05$)^{1,2}.

Los pacientes mostraron una mayor preferencia por seguir tomando la insulina por vía inhalada⁵. Los que cambiaron de la insulina subcutánea a la inhalada mostraron mejoras estadísticamente significativas en la satisfacción total, la conveniencia-facilidad y el bienestar social, mientras que los que continuaron con la vía subcutánea y los que cambiaron de la inhalada a la subcutánea experimentaron un descenso en estos 3 parámetros⁴.

Riesgos y seguridad

Los efectos secundarios fueron comparables en ambos grupos de pacientes, excepto en la aparición de los leve o moderada (el 21-27% de los individuos del grupo intervención frente al 2-7% de los individuos del régimen convencional), cuya incidencia descendió durante el transcurso de la investigación^{1,2,8}.

La mayoría de las alteraciones registradas fueron efectos leves o moderados compatibles con hipoglucemia¹ y consistieron en temblor (el 29% en el grupo intervención frente al 27% en el grupo control), astenia (el 18 frente al 14%), sudación (el 17 frente al 20%) y mareos (el 15 frente al 13%). Otros estudios recogieron cefalea, infección de tracto respiratorio superior y diarrea⁶. En uno de los estudios, las reacciones adversas estuvieron ausentes⁷.

Los cambios en las pruebas de función pulmonar fueron nulos³ o leves, aunque sin diferencias entre el grupo control y el grupo intervención^{1,2,4,6-8}, excepto en el capacidad de difusión del CO, que descendió más en pacientes con DM1 tratados con insulina inhalada, aunque sin repercusiones en la clínica^{2,8}.

Discusión

Según se deriva de los resultados expuestos, el control metabólico y glucémico obtenido con la insulina inhalada fue estadísticamente comparable con el de la vía subcutánea, mostrando, además, una mejoría en parámetros de calidad de vida y satisfacción, lo que ocasionó que los participantes mostraran preferencia por continuar con el tratamiento inhalado, a pesar de que en todos los pacientes se mantuvo la vía subcutánea para la administración de, al menos, una dosis de insulina. No obstante, la lectura no sería completa sin el análisis de las limitaciones que presentan tanto la presente revisión como los estudios incluidos en ella. En el primer caso, somos conscientes de la inclusión, en nuestro estudio, de un potencial sesgo de publicación. No obstante, lo consideramos improbable,

dado el carácter emergente de la tecnología y la realización de la búsqueda en fuentes clave. Con respecto a la calidad de los estudios incluidos, los principales problemas metodológicos afectarían tanto a la validez interna como a la externa. En el primer caso, se debe destacar la falta de enmascaramiento en todos los estudios, la incompleta descripción del método de asignación en todos excepto en un ensayo⁷ y la información inadecuada sobre los abandonos³ que presenta una de las publicaciones. Con respecto a la aplicabilidad de los resultados, resaltamos el hecho de que los participantes no representan la totalidad de la población diana, debido a la formulación de criterios de inclusión muy estrictos. Quedan excluidos los pacientes con factores que puedan alterar la absorción y la administración de la insulina, dada la necesidad de que se realice con una técnica respiratoria adecuada para alcanzar los parámetros predefinidos exactos que aseguran la absorción de la dosis correcta. Actualmente se están llevando a cabo 3 ensayos clínicos que aportan la novedad de realizarse en pacientes con enfermedades respiratorias concomitantes. Otro de los aspectos que limitan la validez externa es la falta de información acerca del proceso de cálculo del tamaño de la muestra en todos los ensayos excepto en dos^{7,8}. Por último, en la mayoría de los ensayos no se realiza un análisis ajustado por variables de interés (HbA_{1c} basal, centros a estudio y grupo de tratamiento).

Para la valoración completa de esta nueva tecnología sería conveniente plantear estudios con un mayor período de seguimiento para evaluar los cambios pulmonares a largo plazo⁹. Precisamente, en 2 de los 9 ensayos en fase III que se están realizando actualmente, éste es el resultado principal. Además, sería necesario realizar análisis de costes, ya que se precisa administrar más insulina por inhalación que por inyección para lograr el mismo efecto, y la relación coste-efectividad no se ha evaluado aún.

Bibliografía

1. Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JI, 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.
2. Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJ, Schwartz SI. 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.
3. 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.
4. Rosenstock J, Cappelleri JC, Bolinder B, Gerber RA. Patient satisfaction and glycemic control after 1 year with inhaled insulin (Exubera) in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1318-23.
5. 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.
6. Hermansen K, Ronnemaa T, Petersen AH, Bellaire S, Adamson U. 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;27:162-7.
7. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng SI, et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet*. 2001;357:331-5.
8. Skyler JS, Weinstock S, Raskin P, Yale JF, Barrett E, Gerich JE, 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.
9. Royle P, Waugh N, McAuley L, McIntyre L, Thomas S. Insulina inhalada para la diabetes mellitus (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
10. Appraisal Skills Programme España. Programa de Lectura Crítica CASPe. Entendiendo la evidencia sobre la eficacia clínica [accedido 30 Oct 2005]. Disponible en URL: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11ensayo.pdf>