

Tratamiento con insulina: alternativas terapéuticas y su optimización

Seguridad pulmonar de la insulina inhalada

MARÍA ÁNGELES RUIZ COBOS^a, ESTHER ANTÓN DÍAZ^b
Y JULIO ANCOCHEA BERMÚDEZ^b

^aHospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo.

^bHospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

PULMONARY SAFETY OF INHALED INSULIN

Tight glycemic control is important to decrease the risk of the complications associated with diabetes in the long term. Recently, a novel, rapid-acting, dry-powder insulin formulation has been developed that is administered through an aerosol delivery system. This novel alternative to the traditional route of administration of insulin heralds an important change in the treatment of diabetes mellitus. Inhaled human insulin has been approved by the European Medicines Agency for glycemic control because of its efficacy and safety in patients with type 1 and type 2 diabetes.

Because of the pulmonary adverse events demonstrated in clinical trials, especially cough and the impact on pulmonary function, exhaustive study of pulmonary safety for the novel inhaled formulation is warranted. The adverse effects are non-progressive and decrease after treatment discontinuation but the mechanisms through which they are produced are presently unknown.

The results of future studies should answer these questions and determine the efficacy and safety of this treatment in patients with other lung diseases. This chapter provides a review of current data that support the pulmonary safety of this novel treatment.

Key words: Inhaled insulin. Pulmonary function. Adverse pulmonary effects. Safety.

El buen control de la glucemia es fundamental para reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus a largo plazo. Recientemente, se ha desarrollado una insulina de acción rápida de formulación en polvo seco que puede administrarse mediante un dispositivo de inhalación pulmonar. Esta novedosa alternativa a la vía tradicional de administración de la insulina anuncia un cambio importante en el tratamiento de la diabetes mellitus. La insulina humana inhalada ha sido aprobada por la Agencia Europea del Medicamento para el control de la glucemia tras demostrar su eficacia y seguridad en pacientes diabéticos tipo 1 y 2. Los efectos adversos pulmonares, fundamentalmente la tos, así como el impacto en la función pulmonar demostrado en los ensayos clínicos realizados, justifican el estudio exhaustivo del perfil de seguridad pulmonar de la nueva formulación que se administra por vía inhalada. Se desconocen, en la actualidad, los mecanismos por los que se producen estos efectos mínimos, que no se incrementan con el tiempo y que desaparecen tras la suspensión del tratamiento. Los resultados de futuros estudios tendrán que dar respuestas a esta cuestión, así como a la eficacia y la seguridad de este medicamento en pacientes con enfermedades pulmonares concomitantes. En este artículo se lleva a cabo una revisión sobre los datos que en la actualidad avalan el perfil de seguridad pulmonar de esta nueva modalidad terapéutica.

Palabras clave: Insulina inhalada. Función pulmonar. Efectos adversos pulmonares. Seguridad.

INTRODUCCIÓN

Desde su descubrimiento, en 1922, la insulina es el tratamiento más efectivo para el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus. Todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y un importante número con diabetes mellitus tipo 2 requerirán un tratamiento con insulina exógena para controlar su glucemia y disminuir, así, el riesgo de complicaciones vasculares. A pesar de esto, muchos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con glucemias mal controladas retrasan durante años el tratamiento con insulina^{1,2}. El miedo a las agujas y a las complicaciones derivadas de múltiples inyecciones diarias son las principales causas de este retraso, que implica tanto a los pacientes como a los propios médicos². Por este motivo, desde hace décadas se ha buscado una formulación de insulina que no precise la vía subcutánea. La vía pulmonar ha sido una de las más estudiadas desde la introducción de la insulina como tratamiento de la diabetes mellitus. Entre las ventajas que ofrece esta vía de administración se incluyen la amplia superficie de absorción, la gran permeabilidad

Correspondencia: Dra. M.A. Ruiz Cobos.
Sangenjo, 27, 10 A. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: aruizcobos@gmail.com

TABLA 1. Ventajas de la administración de insulina por vía inhalada

Buen establecimiento de liberación de las moléculas en aerosol
Extensa superficie de absorción (100 m ²)
Rápida absorción a través de la membrana alveolar
Pocas proteasas, menos degradación y excelente biodisponibilidad
No inyecciones
No precisa reforzar la absorción

y la extensa red vascular que permite el paso rápido de insulina desde el alvéolo a la circulación sistémica^{3,4}.

Recientemente se ha aprobado en la Unión Europea y en Estados Unidos la primera insulina inhalada humana (INH; Exubera[®]) para uso preprandial en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2². Se trata de una insulina de acción rápida administrada con un inhalador de polvo seco.

El desarrollo de una formulación en partículas con tamaño adecuado y un dispositivo eficaz para depositarlas en las zonas donde la absorción es óptima ha permitido el desarrollo de esta novedad terapéutica. Las ventajas del polvo seco respecto a otras formulaciones son su estabilidad y su facilidad de almacenamiento, la gran cantidad de sustancia presente en cada inhalación y el bajo crecimiento microbiano^{5,6}. Un análisis farmacocinético de 5 estudios clínicos, ha demostrado que la INH se absorbe rápidamente desde la superficie del epitelio pulmonar al torrente sanguíneo, con una concentración pico entre los 5 y 60 min de la inhalación, dependiendo del tipo de insulina inhalada. A diferencia de lo que ocurre con la insulina subcutánea, la INH se deposita en una superficie de más de 100 m² de extensión, sin que hasta el momento existan evidencias de la acumulación de proteínas inhaladas en el pulmón. La ventaja potencial de la rápida absorción hace posible que los pacientes administren la INH más próximo al momento de la comida^{2,3} (tabla 1).

Numerosos ensayos clínicos en fase II y III han demostrado que la insulina inhalada tiene una eficacia similar a la subcutánea en pacientes con diabetes tanto tipo 1 como tipo 2 en el control de la glucemia. Los estudios realizados en pacientes con diabetes tipo 1 no encontraron diferencias significativas en cuanto a la eficacia en los 2 grupos de tratamiento: los que utilizaban insulina rápida inhalada y los que utilizaban insulina rápida subcutánea, y ambas demostraron una eficacia similar⁷⁻⁹.

También en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlados con dieta y ejercicio, la INH demostró tener eficacia, utilizada en monoterapia, y consiguió una disminución significativamente mayor de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) que la rosiglitazona¹⁰. Se obtuvieron resultados similares en los estudios en los que participaban pacientes diabéticos tipo 2 mal controlados con otros antidiabéticos orales¹¹⁻¹³. Otros estudios recientes realizados en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 han constatado que la eficacia de la INH es similar a la de la insulina subcutánea en el control de la glucemia, tanto si se utiliza como tratamiento complementario como en sustitución del tratamiento antidiabético oral^{7-9,14}.

Otro aspecto importante que se debe tener en cuenta es el grado de satisfacción del paciente con respecto al tratamiento. La incomodidad de las inyecciones subcutáneas unida a sus complicaciones retrasa el inicio de la terapia y disminuye su adherencia. Varios estudios realizados con insulina inhalada han evaluado, entre otros parámetros, la satisfacción de los pacientes con su tratamiento. En un trabajo reciente de Rosenstock et al compararon 2 grupos de pacientes tratados durante 12 semanas con INH o insulina subcutánea¹⁵. Al finalizar el tratamiento, el 85% de los pacientes que recibieron INH optaron por continuar con este tratamiento du-

rante un año de estudio y sólo el 13,3% decidió cambiarlo por insulina subcutánea. En cambio, sólo el 21,3% de los pacientes aleatorizados a la insulina subcutánea continuó con esa terapia, comparado con el 75% que optó por cambiar a insulina inhalada. El grado de satisfacción con el tratamiento ($p < 0,01$), la facilidad de utilización ($p < 0,01$) y el bienestar social aumentaron en los pacientes tratados inicialmente o que habían cambiado al tratamiento con INH en comparación con los que mantuvieron o cambiaron a la formulación subcutánea.

En un estudio realizado en 779 pacientes diabéticos tipo 2 mal controlados con dieta o tratamiento antidiabético oral, se aleatorizó a los participantes dentro de 2 grupos de programas educativos sobre todas las opciones de tratamiento de la diabetes, incluyendo uno de ellos la insulina inhalada. El hecho de disponer de INH como una opción terapéutica aumentaba significativamente la proporción de pacientes que elegía el tratamiento insulínico¹⁶.

La nueva INH de acción rápida ofrece una alternativa no invasiva a las múltiples inyecciones diarias. La mayor aceptación de este tratamiento entre los pacientes facilitará la instauración consiguiendo así un mejor control de las glucemias y disminuyendo el riesgo de complicaciones. Esto es relevante, ya que esta tendencia posibilitaría la instauración del tratamiento insulínico en unos estadios más tempranos de enfermedad, y mejoraría el control de la glucemia y disminuiría, así, el riesgo de complicaciones¹⁶.

PERFIL DE SEGURIDAD PULMONAR

Una de las principales cuestiones sobre la nueva formulación de la insulina administrada por vía pulmonar es la potencial toxicidad de ésta en el pulmón, los efectos adversos pulmonares y su impacto en la función pulmonar.

El perfil de seguridad pulmonar de la INH, así como los efectos secundarios en el pulmón han sido bien estudiados en múltiples ensayos clínicos^{7-9,14}.

Estudios preclínicos

Para analizar la toxicidad de la INH se han realizado estudios sobre toxicología en animales (ratas y monos) a los que se ha administrado el fármaco una vez al día, durante 6 meses, como máximo. La evaluación exhaustiva de los resultados de estos estudios preclínicos respalda la seguridad de la administración clínica de la INH. El perfil de seguridad pulmonar se evaluó mediante el análisis de parámetros toxicológicos habituales y de los efectos de la INH en la función respiratoria, la proliferación de células inflamatorias en la mucosa respiratoria, los títulos de anticuerpos frente a la insulina y la histopatología pulmonar. Los resultados de estos trabajos han podido demostrar que la INH no afecta al peso corporal ni a la masa orgánica. Además, no se han observado respuestas histopatológicas relacionadas con la exposición de INH, ni en las vías respiratorias ni en los ganglios linfáticos, en ninguna de las especies estudiadas. Tampoco se encontraron diferencias biológicamente significativas en el índice de proliferación celular de las regiones bronquiales ni alveolares que pudieran atribuirse a la INH ni a los excipientes en ninguna de las especies estudiadas. En suero de ratas, se observó una ligera elevación de los anticuerpos frente a la insulina, efecto que no se presentó en los estudios realizados con monos. También en ratas, se encontró una débil respuesta de anticuerpos contra la insulina cuando se administró mediante inyección subcutánea¹⁷⁻¹⁹.

La tasa pasajera que se encontró en monos no se pudo relacionar con alteraciones de la función respiratoria o cardíaca.

TABLA 2. Efectos adversos pulmonares constatados en los diferentes ensayos

Estudio	Número de pacientes (n)	Efectos adversos Tos (%)	Función pulmonar (ml/min/mmHg)
Diabetes tipo 2 Hollander et al ¹⁴	108	21	-0,4 (IC del 95%, -1,2 a 0,4)
Diabetes tipo 1 Skyler et al ⁸	107	25	-0,8 (IC del 95%, -1,5 a -0,1)
Quattrim et al ⁷	106	27	-1,2 (IC del 95%, -2,0 a -0,5)
Norwood et al ⁹	226	30,9	-0,90 (IC del 95%, -1,3 a -0,4)

ca, evaluada mediante estudios de función pulmonar y electrocardiograma¹⁷⁻¹⁹.

En los estudios preclínicos en humanos no hubo hallazgos toxicológicos pulmonares relevantes ni con el excipiente ni con la INH. Por tanto, nada hace pensar que en las vías respiratorias se produzcan reacciones inflamatorias relacionadas con la exposición y de hipersensibilidad mediada por el sistema inmunitario. Sin embargo, al ser una medicación que se va a utilizar durante toda la vida es preciso asegurar que la formulación para la vía inhalada sea segura y no produzca alteraciones en la función pulmonar a largo plazo¹⁹.

Estudio de la función pulmonar

Todos los estudios del programa de ensayos clínicos en la INH han hecho una evaluación prospectiva de la función pulmonar^{7-9,14}. Los parámetros por los que se ha evaluado la función pulmonar, en los pacientes incluidos en la mayoría de los estudios del programa de ensayos clínicos en la INH, han sido el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), para detectar alteraciones de la ventilación, y la difusión de monóxido de carbono (DLCO), para medir el intercambio real de gases en los alvéolos.

Los efectos de la INH sobre la función pulmonar han sido estudiados en más de 3.500 sujetos con diabetes tipo 1 y 2 (tabla 2), incluidos en ensayos en fase II y III, y los datos han mostrado que en los pacientes diabéticos tratados con insulina inhalada se produce un mayor deterioro de la función pulmonar (FEV₁ y DLCO) que en los tratados con el

fármaco de comparación. El análisis de los resultados muestra que los pacientes tratados con INH presentan un pequeño descenso de la función respiratoria determinada mediante los parámetros mencionados. Las diferencias medias entre los grupos de FEV₁ y DLCO a favor del grupo comparador se produjeron en las primeras semanas de tratamiento, no se incrementaron durante el tiempo que duraron los estudios (hasta 2 años de duración) y se resolvieron tras suspender el fármaco incluso después de 2 años de terapia^{7,8,17-19} (figs. 1-4).

Los datos conjuntos de la extensión de los estudios en fase II han mostrado, a los 2 y los 4 años de tratamiento, ausencia de progresión en las pequeñas diferencias encontradas en el FEV₁ y DLCO al inicio de los estudios. El análisis de las variaciones anuales según los datos a 4 años mostró en los pacientes tratados con INH una caída del FEV₁ y de la DLCO de $-0,057 \pm 0,004$ l/año y $-0,376 \pm 0,067$ ml/min/mmHg al año, respectivamente. Según los datos a 2 años, la caída fue de $-0,071 \pm 0,023$ l/año y $-0,673 \pm 0,423$ ml/min/mmHg, respectivamente. Todo lo mencionado sugiere que la seguridad pulmonar parece estar mantenida a los 4 años¹⁸.

Además, se ha observado que la administración de INH no se asocia a una caída aguda de la función pulmonar en los primeros 10 a 60 min de su administración¹⁹, y que los cambios funcionales encontrados no se acompañan de clínica relevante^{9,18}.

Respecto a los parámetros utilizados para evaluar la función pulmonar, es preciso comentar que son muy poli-

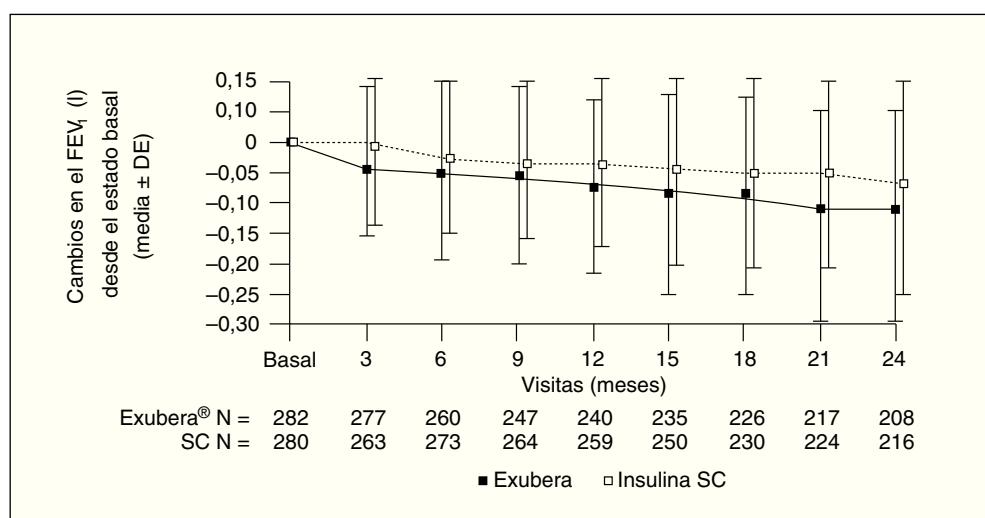


Fig. 1. Cambio en el FEV₁ (l) basal en pacientes con diabetes tipo 1^{7,8,17-19}. DE: desviación estándar; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; N: número de pacientes incluidos en el estudio; SC: subcutánea.

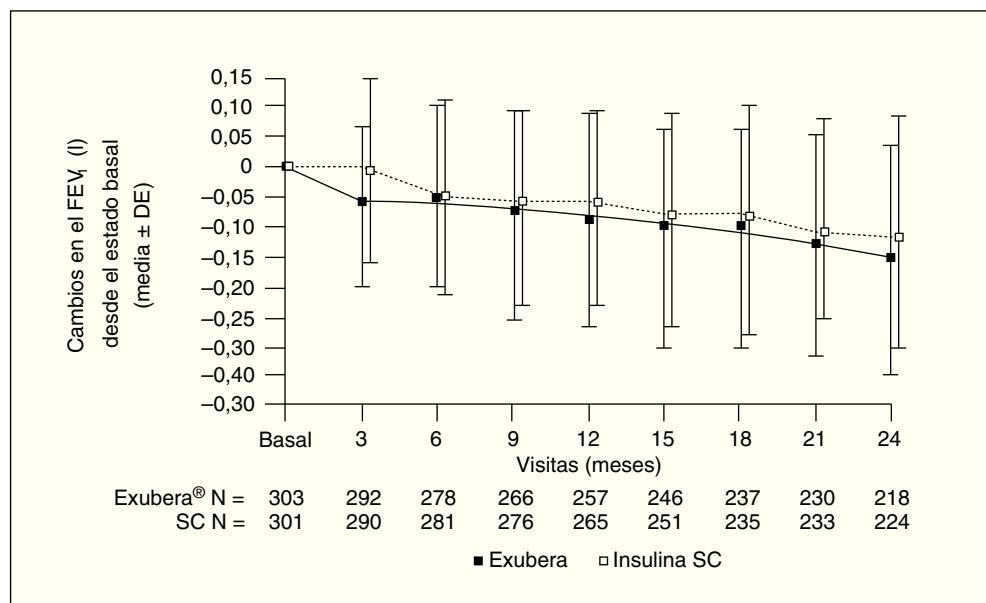


Fig. 2. Cambios en el FEV_1 basal (l) en pacientes con diabetes tipo 2^{7,8,17-19}. DE: desviación estándar; FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; N: número de pacientes incluidos en el estudio; SC: subcutánea.

valentes, es decir, que dependen de múltiples factores no claramente relacionados con la afección del pulmón. El FEV_1 está influido por factores, como el tamaño pulmonar, la distensibilidad pulmonar, la resistencia de la vía aérea y las propiedades mecánicas de la pared torácica. La DLCO, que mide la facilidad con la que se produce el intercambio de gases en la membrana alveolar, puede estar influida por múltiples factores fisiológicos y patológicos, así como por algunos fármacos que alteran el intercambio².

Por lo expuesto con anterioridad, es importante tener en cuenta una serie de factores cuando se evalúa la función

pulmonar de un paciente con diabetes. La edad, la talla y el sexo son parámetros que ya se tienen en cuenta a la hora de determinar los valores del FEV_1 , generalmente expresados en relación a unos valores teóricos estandarizados, en las diferentes poblaciones, para una edad, un sexo, una raza y una talla determinada.

Otro factor que se debe tener en cuenta es la obesidad, asociada con frecuencia a la diabetes mellitus, ya que esta enfermedad altera la función de los músculos respiratorios y, como consecuencia de ello, la capacidad pulmonar.

Y por último, la propia diabetes, ya que estudios epidemiológicos previos han demostrado un caída de la función

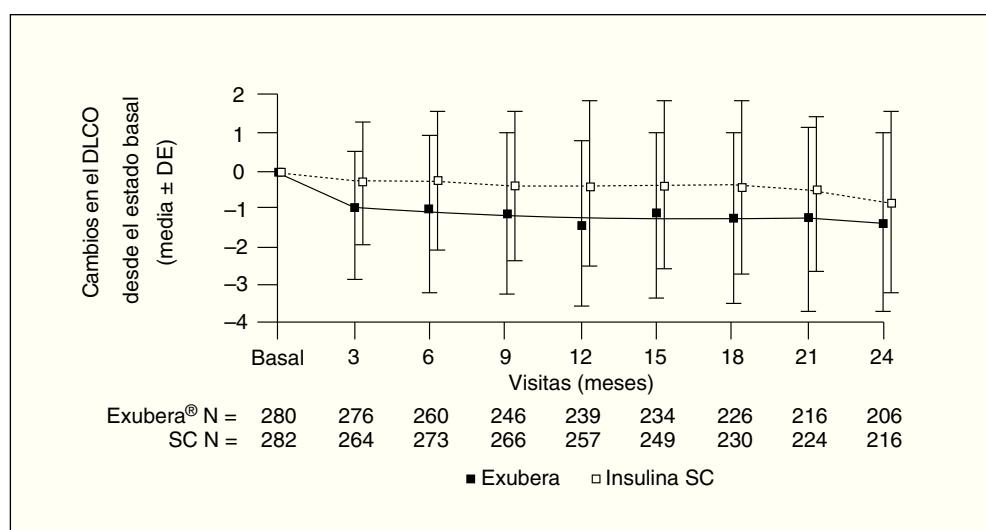


Fig. 3. Cambios en la DLCO basal (ml/min/mmHg) en pacientes con diabetes tipo 1^{7,8,17-19}. DE: desviación estándar; DLCO: difusión de monóxido de carbono; FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; N: número de pacientes incluidos en el estudio; SC: subcutánea.

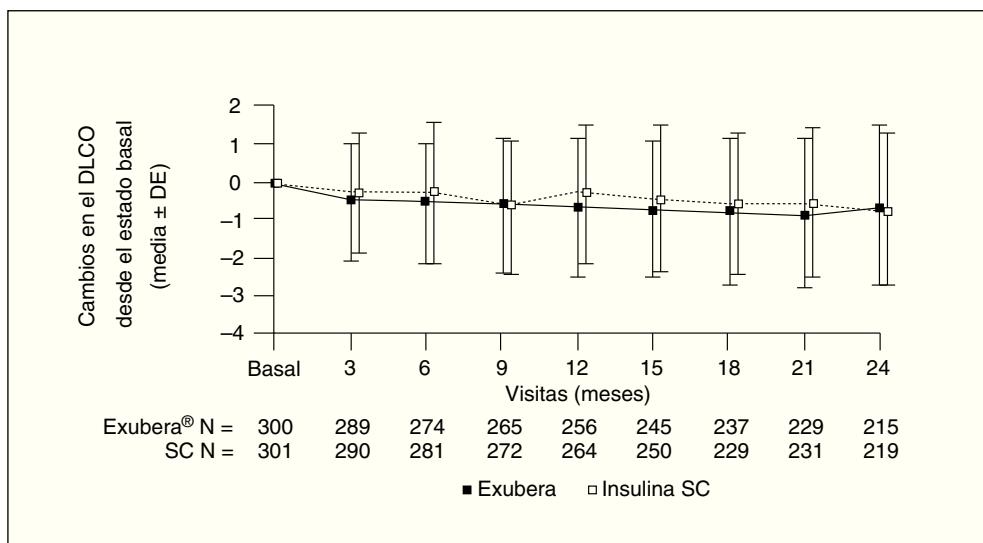


Fig. 4. Cambios en la DLCO basal (ml/min/mmHg) en pacientes con diabetes tipo 2. DE: desviación estándar; DLCO: difusión de monóxido de carbono; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; N: número de pacientes incluidos en el estudio; SC: subcutánea.

pulmonar tanto en paciente diabéticos tipo 1 como tipo 2 relacionada con la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad^{20,21}. Todas estas consideraciones deberían, por tanto, tenerse en cuenta a la hora de indicar un tratamiento con INH².

A pesar del perfil de seguridad pulmonar del fármaco, las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento proponen que a todos los pacientes que comienzan el tratamiento con INH se les realice un examen basal de la función pulmonar (p. ej., espirometría para medir el FEV₁). Si el FEV₁ o la DLCO están por debajo del 70% del teórico basal, no debería administrarse INH. Una vez iniciado el tratamiento, debe realizarse un examen de seguimiento a los 6 meses de tratamiento. Si a los 6 meses se observa una disminución del FEV₁ menor del 15%, la espirometría debe repetirse al año de tratamiento y después anualmente. Si a los 6 meses se observa una disminución del 15-20% o de > 500 ml respecto al examen basal, la espirometría deberá repetirse a los tres meses. En pacientes en los que se haya confirmado que el FEV₁ disminuye más de un 20% sin causa aparente (es decir, al menos en 2 pruebas consecutivas separadas 3 o 4 semanas), el tratamiento debe interrumpirse y hacerse un seguimiento del paciente, siguiendo las indicaciones clínicas. No hay experiencia en la reinstauración del tratamiento con INH en pacientes que han recuperado la función pulmonar¹⁸.

En los pacientes que desarrollen disnea durante el tratamiento con INH deberían evaluarse causas pulmonares o cardíacas. Si aparece edema pulmonar o si hubiere una reducción clínicamente relevante de la función pulmonar, debería interrumpirse el tratamiento con INH y cambiar a la administración de una insulina inyectable¹⁸.

Síntomas respiratorios adversos

La tos de intensidad leve a moderada ha sido, junto a la hipoglucemia, el efecto adverso encontrado con más frecuencia en los pacientes tratados con INH en los ensayos clínicos realizados. La incidencia de este efecto adverso es superior en los pacientes tratados con INH que en los tratados con insulina subcutánea (el 21-27% frente al 2-7%), en

las comparaciones de 24 semanas con insulina regular subcutánea^{7,9,14}. La tos, rara vez productiva, generalmente aparece en los primeros segundos o minutos después de la inhalación de insulina, es de intensidad leve a moderada y, en general, disminuye de frecuencia con el tiempo de administración. Recientemente, se han presentado los datos de un estudio en pacientes diabéticos tipo 2 en el que se ha visto que la incidencia de tos en los tres primeros meses de tratamiento era del 23,1%, disminuyendo hasta el 4,3% en los tres meses siguientes^{18,19,22}. El hecho de que se trate de un efecto adverso leve podría justificar que sólo un 1% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos dejara el tratamiento como consecuencia de la tos^{18,19}. Este efecto adverso no está relacionado con el declinar de la función respiratoria^{18,19}.

La aparición de otros efectos adversos respiratorios, incluyendo las infecciones respiratorias se presentan por igual en los pacientes tratados con INH que en los que reciben el fármaco con el que se compara, con excepción de la disnea y la sequedad de garganta, que son más frecuentes en pacientes tratados con INH (un 1,2-2,8% en el grupo tratado con INH y un 0,5-0,8% en los tratados con el fármaco con el que se compara). En la mayoría de los casos, la disnea se calificó como leve o moderada en la recogida de acontecimientos adversos².

Enfermedad respiratoria intercurrente

No se recomienda la administración de INH a pacientes con enfermedades respiratorias subyacentes, como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dado que hasta el momento no se dispone de datos publicados acerca de su eficacia y seguridad en este grupo. Además, no se debe administrar INH a personas con enfermedad pulmonar mal controlada. Existen estudios en marcha cuyos resultados darán próximamente respuesta a estas cuestiones.

No obstante, durante los estudios clínicos se ha administrado INH a pacientes con enfermedades respiratorias intercurrentes (bronquitis, infecciones del tracto respiratorio superior) y no se han encontrado un aumento del riesgo de hipoglucemia ni un control glucémico deficiente.

Durante el transcurso de una enfermedad respiratoria intercurrente, puede ser necesaria la monitorización estricta de las concentraciones de glucosa sanguínea y el ajuste de dosis de forma individualizada. No hay experiencia con INH en pacientes con neumonía¹⁸.

Otro aspecto que se debe tener en cuenta en las indicaciones de este tratamiento es la coexistencia de tabaquismo. Se sabe que el tabaco, a diferencia de lo que ocurre en el asma, aumenta la absorción de insulina a través del pulmón, lo que conlleva un aumento del riesgo de hipoglucemias^{19,23}. Estudios aleatorizados y cruzados han analizado la farmacocinética y farmacodinamia de la INH y de la insulina subcutánea, comparando a varones fumadores no diabéticos sanos y no fumadores. Se observó que la insulina sérica después de la inhalación era considerablemente mayor en los fumadores de cigarrillos que en los no fumadores y, cuando los primeros dejaban de fumar, se producía una reducción considerable de las concentraciones en sangre de insulina, aunque la absorción seguía siendo más rápida, mientras que cuando los sujetos volvían a fumar se revertía por completo el efecto de haberlo dejado²⁴. Esto sugiere que dejar de fumar y reanudar el hábito ocasiona una gran variabilidad en la absorción y un aumento en la variabilidad del control de la glucemia. Por este motivo, la administración de INH está contraindicada en pacientes fumadores o ex fumadores de menos de 6 meses y debe suspenderse el tratamiento en los pacientes que recaen en el hábito tabáquico durante la terapia¹⁹.

Inmunogenicidad

Todos los tipos de insulina, incluida la INH, pueden dar lugar a la formación de anticuerpos frente a ésta²⁵. En la mayoría de los estudios clínicos realizados se encontraron concentraciones más elevadas de anticuerpos frente a insulina en los pacientes que habían cambiado de insulina subcutánea a inhalada que en los que mantuvieron el tratamiento con insulina subcutánea²⁶. Este aumento de anticuerpos, predominantemente de clase IgG, se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que reciben INH. En los pacientes con diabetes tipo 2 el aumento de los anticuerpos es menor que en los tipo 1 aunque sigue siendo superior respecto a los que reciben insulina subcutánea¹⁸. Los datos a largo plazo indican que en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2, la concentración de anticuerpos alcanza un máximo a los 6 a 12 meses y luego se estabiliza²⁷.

Hasta ahora no se han observado manifestaciones clínicas de estos anticuerpos y no se ha encontrado relación entre la producción de anticuerpos antiinsulina con los parámetros relativos al control de la glucemia, la necesidad de insulina o la hipoglucemia. Tampoco se ha podido demostrar que exista correlación entre las concentraciones séricas de estos anticuerpos y la magnitud de los cambios sobre la función pulmonar o la aparición de tos, alergias y dermatitis¹⁹.

Se desconoce si el incremento de anticuerpos frente a insulina está relacionado con la formulación (presentación en polvo seco o por el propio excipiente) o es consecuencia de la vía de administración. Esta producción de anticuerpos frente a la sustancia administrada se ha observado con otras formulaciones, y en estos casos se ha relacionado con la forma en la que las proteínas son procesadas en el pulmón. Así, como ocurre con la INH, en estudios realizados en pacientes tratados con alfa-dornasa inhalada (un recombinante humano de la desoxirribonucleasa utilizado para reducir la viscosidad del esputo en pacientes con fibrosis quística) también se han encontrado anticuerpos contra las proteínas de este fármaco, y nunca se han comunicado efectos adversos después de más de 10 años de uso clínico².

CONCLUSIONES

Muchos ensayos clínicos han demostrado que un número importante de pacientes prefieren la inhalación a la inyección subcutánea de insulina, y los datos publicados hasta el momento han demostrado la eficacia y un aceptable perfil de seguridad.

Los cambios encontrados en la función pulmonar en los pacientes tratados con esta sustancia son mínimos. La caída de la función pulmonar no se manifiesta tras la administración del fármaco sino que aparece en las primeras 2 a 4 semanas de administración y no se modifica a los 4 años de su administración. Además, estas pequeñas diferencias desaparecen cuando se suspende el tratamiento y no tienen ninguna manifestación clínica.

Respecto a los efectos adversos pulmonares, destacar la tos como efecto más frecuente, aunque leve y tolerable, ya que no justifica en casi ningún caso la suspensión del tratamiento.

A pesar de este perfil de seguridad la Agencia Europea del Medicamento ha hecho una serie de recomendaciones respecto a cómo se deben interpretar los cambios en la función pulmonar, cuándo no se debe iniciar la terapia y cuándo debe suspenderse.

Es preciso destacar que el tabaquismo modifica la velocidad de absorción de la INH y que cuando el paciente presenta una enfermedad respiratoria aguda puede ser necesario ajustar la dosis de insulina inhalada por la posibilidad de alteraciones en la absorción de la INH. Quedan cuestiones pendientes como la indicación de esta nueva terapia en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Se esperan con expectación los resultados de los estudios que darán respuesta a estas cuestiones.

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;29:977-86.
2. Brain JD. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control. Inhaled insulin: safety. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7 Suppl 1:S14-8.
3. Patton JS, Bukar JG, Eldon MA. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled insulin. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:781-801.
4. Patton JS, Fishburn CS, Weers JG. The lungs as a portal of entry for systemic drug delivery. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1:338-44.
5. White S, Bennett DB, Cheu S. Exubera: pharmaceutical development of a novel product for pulmonary delivery of insulin. *Diabetes Technol Ther.* 2005;7:896-906.
6. Mathieu C. Inhaled human insulin ((insulin human [rDNA origin] inhalation powder) in diabetes mellitus. *Drug Metab Toxicol.* 2006;2:779-91.
7. 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;27:2622-7.
8. Sklyer JS, Weinstock RS, 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. Norwood P, Dumas R, Cefalu W, Yale JF, England R, Riese R. Randomized study to characterize glycemic control and short-term pulmonary function in patients with type 1 diabetes receiving inhaled human insulin (Exubera®). *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 [en prensa]. Aceptado en septiembre de 2006. Disponible en: <http://jcem.endojournals.org/cgi/content/abstract/jc.2006-0631v1>
10. DeFronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT, Pullman J, Lerman S, Bode BW, et al. 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.
11. Weiss SR, Cheng SL, Kourides IA. The Inhaled Insulin Phase III Study Group. 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.
12. 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 the-

- rapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on a sulfonylurea. *Diabetes Care.* 2006;29:1282-7.
13. 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 glibenclamide as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on metformin. *Diabetes Care.* 2006;29:1818-25.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Heine RJ. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control: promise ahead: the role of inhaled insulin in clinical practise. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7 Suppl 1:S19-23.
 17. Dunn C, Curran MP. Spotlight on inhaled human insulin (exubera[®]) in diabetes mellitus. *Treat Endocrinol.* 2006;5:329-31.
 18. Dunn C, Curran MP. Inhaled human insulin (Exubera): a review of its use in adult patients with diabetes mellitus. *Drugs.* 2006;66:1013-32.
 19. Strack TR. Inhaled human insulin. *Drugs Today (Barc).* 2006;42:207-21.
 20. Davis WA, Knuiman M, Kendall P, Grange V, Davis TME. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2004;3:752-757.
 21. Davis TME, Knuiman M, Kendall P, Vu H, Davis WA. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Study. *Diab Res Clin Pract.* 2000; 50:153-159.
 22. Cefalu W, Rosenstock J, Klionze S, Foyt H, Ogawa M, St Aubin L, et al. Sustained efficacy and tolerability of inhaled human insulin (Exubera[®]) therapy over 2 years: patients with type 2 diabetes. Poster presentado en el 42th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), September 14-17, 2006, Copenhagen, Denmark.
 23. Becker RH, Sha S, Frick AD, Fountaine RJ. The effect of smoking cessation and subsequent resumption on absorption of inhaled insulin. *Diabetes Care.* 2006;29:277-82.
 24. 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.
 25. Teeter JG, Riese RJ. Dissociation of lung function changes with humoral immunity during inhaled human insulin therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1194-200.
 26. Heise T, Bott S, Tusek C, Stephan J, Kawabata T, Finco-Kent D, et al. The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and subcutaneous insulin: a prospective randomized pharmacodynamic study. *Diabetes Care.* 2005;28:2161-9.
 27. Fineberg SE, Kawabata T, Finco-Kent D, Liu C, Krasner A. Antibody response to inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes. An analysis of initial phase II and III inhaled insulin (Exubera) trials and a two-year extension trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3287-94.