

Tratamiento con insulina: alternativas terapéuticas y su optimización

Insulina inhalada en la práctica clínica: nuestra experiencia con pacientes diabéticos tipo 2

SANTIAGO DURÁN GARCÍA, ISABEL DEL PINO RINCÓN
Y MARGARITA RIVAS FERNÁNDEZ

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Ensayos
Clínicos en Diabetes*. Hospital Universitario de Valme.
Sevilla. España.*

INHALED INSULIN IN CLINICAL PRACTICE: OUR EXPERIENCE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Data from the patient satisfaction questionnaires used in our center indicate that the use of inhaled insulin is easy to learn and manage, even in elderly patients. This form of insulin can easily be incorporated into daily life. The patients reported that powder insulin, the inhaler and the route of absorption are effective in achieving good blood glucose control. Inhaled insulin reduces patients' reluctance to use insulin. The patients would like to continue with this form of insulin administration and would recommend treatment with the Exubera® insulin inhaler to other patients with diabetes similar to their own.

Key words: Type 2 diabetes mellitus. Inhaled insulin. Exubera® insulin inhaler.

A partir de los datos recogidos en los cuestionarios de satisfacción utilizados en nuestro trabajo se puede concluir que es fácil el aprendizaje y manejo del inhalador de insulina, incluso para pacientes de edad avanzada. Es fácil incorporarlo a la vida diaria. Los pacientes consideran que la insulina en polvo, el inhalador y la vía de absorción son eficaces para conseguir un buen control de la glucemia. Definitivamente, reduce el rechazo a utilizar insulina y les gustaría seguir utilizándolo como dispositivo de administración de la misma. Recomendarían el tratamiento con el inhalador de insulina y con la insulina Exubera® a otros pacientes con diabetes similar a la suya.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2. Insulina inhalada. Inhalador de insulina Exubera®.

INTRODUCCIÓN

El mal control de la diabetes mellitus tipo 2 representa un importante reto médico, económico y social que requiere una intervención multidisciplinar, más rápida e intensa, para mejorar el control de la glucemia a corto y largo plazo, la calidad de vida de los pacientes y los costes sanitarios globales. Ensayos clínicos como el UKPDS y el STENO 2 han demostrado de forma convincente que la mejoría del control glucémico, de la tensión arterial, del perfil lipídico, del exceso ponderal y de otros factores asociados al mayor riesgo cardiovascular (tabaquismo, sedentarismo, etc.) reduce significativamente el riesgo de complicaciones crónicas de la diabetes mellitus^{1,2}. Desde hace años se realizan esfuerzos que incluyen el desarrollo de modificaciones del comportamiento de los pacientes así como la introducción de nuevos fármacos orales (glitazonas), nuevas insulinas (análogos de acción rápida y de acción retardada), nuevas vías de administración de insulina y análogos o potenciadores de la acción del péptido intestinal similar al glucagón (GLP-1), también llamados fármacos incretínicos, activos por vía oral o subcutánea³.

Los fármacos orales siguen siendo la principal arma terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2; han demostrado su utilidad y conveniencia en las fases iniciales de la enfermedad. Sin embargo, su eficacia a largo plazo está limitada por la pérdida progresiva e irreversible de la función de la célula beta. La insulina es efectiva de forma indefinida siempre que la do-

*La Unidad de Ensayos Clínicos en Diabetes está integrada, además de por los firmantes de este trabajo, por los ATS-DUED. Mariano Sevillano González y D.ª Lorena Pérez Fajardo y por un especialista en ejercicio físico, D. Santiago Durán Sanz

Correspondencia: Dr. S. Durán García.
C/ Dr. Antonio Cortés Lladó, 6, 1.º A, Esc. Dcha.
41004 Sevilla, España.
Correo electrónico: sduran@duransanz.com

sis y la frecuencia de administración se ajusten a las necesidades crecientes que suelen mostrar los pacientes. No obstante, la experiencia clínica en España, en otros países europeos y en Estados Unidos, demuestra que los pacientes diabéticos tipo 2 son tratados con insulina tardíamente. La indudable complejidad del tratamiento de los pacientes diabéticos tipo 2 da lugar a que, a pesar de las recomendaciones de las Guías de Buena Práctica Clínica, tanto europeas como americanas, los pacientes que alcanzan los objetivos de control de la glucemia son una minoría: 36% con valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) menores de 7% en Estados Unidos y 31% con valores menores de 6,5% en los países europeos⁴.

La inyección subcutánea de insulina, (ISC) una o varias veces al día, sigue siendo para muchos pacientes tipo 2 la «última alternativa» o el «último recurso» que emplear en su tratamiento. También resulta llamativo que algunos médicos especialistas o médicos de familia compartan en cierto modo la misma opinión que los pacientes. Persiste todavía la impresión de que el tratamiento con insulina es demasiado complejo y difícil de controlar en la práctica diaria, si bien la reciente introducción de los análogos de insulina de acción retardada (glargina o detemir) con alta eficacia y seguridad en una sola dosis/día, está facilitando que los pacientes tipo 2 inicien el tratamiento con insulina más tempranamente. No obstante, estudios realizados en pacientes tipo 2 demuestran elevados niveles de ansiedad provocados por la necesidad de autoadministrarse ISC: hasta un 45% de pacientes no cumplía correctamente las prescripciones facultativas debido a los elevados niveles de incomodidad y/o ansiedad por los pinchazos, y ello independientemente de que utilizaran jeringuillas o bolígrafos (plumas) de insulina⁵. Actualmente se investigan nuevos sistemas de administración de insulina en lo relativo a seguridad y eficacia en pacientes diabéticos. La insulina humana inhalada para su absorción a través del pulmón (INH) representa un importante avance en este terreno. Varios laboratorios farmacéuticos y empresas con la apropiada tecnología están colaborando para conseguir formulaciones y mecanismos de administración seguros y reproducibles⁶. También la insulina humana para su absorción por vía bucofaríngea (IBF) pretende ser una alternativa, si bien la información de la que se dispone es más limitada.

Considerando la práctica clínica diaria, la INH ofrece diversas ventajas: de todas las insulinas inhaladas en desarrollo, la insulina humana recombinante en polvo seco Exubera[®] es la que ha sido más estudiada y la que recientemente ha obtenido aprobación para su comercialización en Europa y Estados Unidos. Considerando la práctica clínica diaria, a pesar de las limitaciones en cuanto al perfil de paciente candidato a recibir una insulina inhalada (contraindicado en pacientes con cierto grado de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en pacientes fumadores) la INH ofrece diversas ventajas. Los estudios realizados hasta ahora con la insulina Exubera[®] y su dispositivo inhalador han demostrado los siguientes resultados⁷⁻¹⁰:

- Inicio de acción corto: tiempo hasta alcanzarse la concentración máxima circulante de aproximadamente 40 min (menor que el de la insulina humana subcutánea y comparable a la de los análogos de insulina de acción rápida vía subcutánea –lispro o aspartato–). Por tanto, esta insulina INH elimina la necesidad de un período de espera antes de las comidas y permite una gran flexibilidad terapéutica.

- Elimina la necesidad de inyecciones subcutáneas adicionales. No obstante, en algunos diabéticos tipo 2 puede ser necesaria una dosis basal subcutánea para alcanzar un mejor control de la glucemia en ayunas y a lo largo del día.

- La precisión y la reproducibilidad de las dosis son comparables a las de la ISC⁸.

- Las unidades de Exubera[®] preparadas con polvo seco de insulina eliminan la necesidad de refrigeración y garantizan al paciente la administración de cantidades controlables del fármaco.

- En pacientes mal controlados con 2 fármacos orales (mayoritariamente metformina más sulfonilurea), los resultados a corto plazo (12 semanas) demuestran que la adición de Exubera[®] disminuye la HbA_{1c} un 1,9% desde un valor basal de 9,21 consiguiendo que el 32% tengan niveles de HbA_{1c} < 7%, y que otro 54% esté entre 7-8%⁹.

- Finalmente, parece que la insulina inhalada posee una buena aceptabilidad y ofrece un mayor grado de satisfacción tanto en pacientes diabéticos tipo 1 como tipo 2. En ensayos clínicos con extensión, el 85% de los pacientes prefirieron continuar con este tratamiento antes que utilizar ISC y, en comparación con antidiabéticos orales, la insulinización por vía inhalada no sólo ofreció una mayor satisfacción global (derivado en parte de su mayor eficacia) sino que no supuso un mayor inconveniente en aspectos como carga, interferencia con la vida cotidiana o limitaciones sociales¹⁰.

- Se ha demostrado que el tabaquismo aumenta la permeabilidad pulmonar, independientemente de los niveles de nicotina en sangre¹¹. En voluntarios sanos se ha establecido que el tabaquismo aumenta la absorción de INH. Algunos estudios recientes con INH demuestran que en 3-4 semanas sin fumar las cinéticas de absorción y las respuestas glucodinámicas se hacen similares a las observadas en no fumadores. Este efecto no aumenta por el hecho de que lleven 3 meses sin fumar¹². Un reciente estudio analiza las características de la absorción de la INH (Exubera[®]) en fumadores crónicos activos sanos (sin diabetes mellitus) después de dejar de fumar y luego de volver a fumar, comparando simultáneamente la absorción de la INH en fumadores y en no fumadores sanos¹³. Los resultados de este estudio confirman que la absorción de la INH es mayor, y que el tiempo que transcurre hasta alcanzar una concentración máxima es menor en los fumadores que en los no fumadores. Después de una semana sin fumar, el área bajo la curva de absorción de la INH se iguala con la de los no fumadores. El tiempo que se tarda en alcanzar una concentración máxima de insulina circulante (en plasma) también se alarga, pero no llega a ser igual al de los no fumadores. Cuando la persona vuelve a fumar desaparecen rápidamente los efectos de la suspensión del tabaco: sólo a los 2-3 días de retomado el hábito de fumar los cambios que se producen durante la abstinencia vuelven a los niveles que se observan en los fumadores crónicos. Los autores de este estudio concluyen afirmando que los cambios a corto plazo en la biodisponibilidad de la INH aumentan el riesgo de hipoglucemias, y por ello los diabéticos fumadores deben dejar de fumar antes de comenzar un tratamiento con INH. No se debe indicar este tratamiento a quienes decidan seguir fumando.

Una de las potenciales ventajas de la insulina inhalada como vía no invasiva de administración es que facilita la aceptabilidad y el cumplimiento terapéutico de los regímenes de insulinización. Hemos tenido la oportunidad de utilizar la insulina inhalada (Exubera[®]) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mal controlados con 2 antidiabéticos orales (ADO) –sulfonilurea más metformina–, candidatos a recibir tratamiento insulínico. Al margen de los objetivos de eficacia y de seguridad incluidos en el estudio y de los resultados que serán comunicados una vez se completen los análisis establecidos, esto ha permitido valorar el impacto que pueda tener en su tratamiento el hecho de poder utilizar este tipo de insulina, la opinión del paciente y su grado de aceptación, así como las dificultades experimentadas por los

pacientes en relación con el manejo del dispositivo de inhalación.

Si bien nuestra experiencia es limitada en comparación con el global de pacientes que pueden llegar a ser tratados durante el desarrollo clínico de este producto, y sin ánimo de generalizar, puede ser interesante para el lector conocer nuestra opinión derivada de la experiencia que aporta haber sido máximos reclutadores mundiales en el estudio con diabéticos tipo 2 al que nos hemos referido en el párrafo anterior.

La primera consideración que se puede realizar es que todos los pacientes que pudieron utilizar INH aceptaron su uso (100%). Ninguno rechazó esta opción en principio, si bien a lo largo del estudio, una paciente dejó de utilizar este tratamiento.

La actitud de los pacientes tipo 2, en la práctica clínica real de la Unidad de Ensayos Clínicos, refleja resultados superiores a los publicados por Freemantle et al¹⁴, si bien en este trabajo no se trataba de circunstancias reales de utilización de fármacos sino de encuestas presentadas a los pacientes y a sus médicos, y respondidas sin que hubiese en ese momento alternativa de uso real: de los pacientes tipo 2 tratados con 2 ADO sólo el 8,3% aceptaba utilizar ISC y sólo un 38,5% aceptaba utilizar INH.

La experiencia de nuestros pacientes en relación con el manejo del inhalador de insulina Exubera® (dispositivo desarrollado por Nécktar Therapeutics y Pfizer para la dispensación de insulina en polvo vía pulmonar) se deriva de su utilización durante un período superior a 2.500 días. Se les pasaron cuestionarios de satisfacción con el tratamiento a todos los pacientes estudiados, específicos para la diabetes mellitus. Fueron los DTSQ, cuestionario general de satisfacción con el tratamiento, y adicionalmente a los pacientes que utilizaron INH se les pasó un cuestionario de satisfacción sobre el sistema de administración de insulina. Estos cuestionarios están a disposición de quien desee conocerlos con detalle. Esta experiencia ha sido comunicada previamente en el Congreso Nacional de la Federación de Educadores en Diabetes, celebrado en el 2006 en La Coruña¹⁵.

A partir de los datos recogidos en los cuestionarios de satisfacción se deduce lo siguiente: es fácil el aprendizaje y manejo del inhalador de insulina Exubera®, incluso para pacientes de edad avanzada. Es fácil incorporarlo a la vida diaria. Los pacientes consideran que la insulina en polvo, el inhalador y la vía de absorción son eficaces para conseguir un buen control de la glucemia en sangre. Definitivamente reduce el rechazo a utilizar insulina. Les gustaría seguir utilizándolo como dispositivo de administración de insulina y recomendarían este tratamiento a otros pacientes con diabetes mellitus similar a la suya.

Resulta significativo el hecho de que a los pacientes no les haya sido difícil ni incómodo incorporar a su vida diaria el uso del inhalador y, por tanto, de este tipo de tratamiento con insulina 3 o 4 veces al día.

Durante el año 2006 se ha conocido el pronunciamiento del NICE en relación con el tema de este artículo. Este importante comité concluye que son necesarias pruebas que demuestren la satisfacción y la preferencia de los pacientes por el tratamiento con insulina inhalada. Critica la aproximación realizada por Freemantle et al¹⁴, por su naturaleza hipotética, que ya se ha comentado previamente, y este trabajo demuestra que cuando se plantea la realidad de uso los resultados relativos a las preferencias de los pacientes superan con mucho los recogidos en dicho trabajo. Por ello, en nuestra opinión, es necesario tomar con cautela las recomendaciones de dicho comité cuando indica lo siguiente:

– La insulina inhalada no se recomienda como tratamiento habitual para los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2.

– La insulina inhalada se recomienda como opción terapéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 que tengan concentraciones de HbA_{1c} de 9% o mayores con su tratamiento habitual y que no sean capaces de iniciar tratamiento con insulina o de intensificar un tratamiento insulínico ya iniciado (por ejemplo, mediante una dosis basal diaria) por una probada fobia a las inyecciones diagnosticada por un psicólogo o psiquiatra, o que presenten complicaciones en los lugares de inyección (p. ej.,: lipohipertrofia o lipoatrofia).

– El tratamiento de estos pacientes así seleccionados sólo deberá continuarse si transcurridos 6 meses se demuestra una reducción de HbA_{1c} mayor del 1% y siempre que el valor absoluto sea inferior al 10%.

– El comienzo del tratamiento con insulina inhalada y la monitorización de la respuesta de cada paciente deberá realizarse en un centro especializado.

Estos comentarios llevan una fecha de cierre del 12 de julio del 2006¹⁶.

Recientemente, ha visto la luz un trabajo de consenso elaborado por representantes de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y de la Asociación Europea para el estudio de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2¹⁷. En este trabajo se dedica un pequeño párrafo a la insulina inhalada que dice lo siguiente: «la insulina inhalada ha sido aprobada en los Estados Unidos en 2006 para su utilización en diabéticos tipo 2. Los estudios clínicos publicados hasta la fecha no han demostrado que esta insulina utilizada como monoterapia o en combinación con una dosis de insulina basal pueda descender los niveles de HbA_{1c} por debajo del 7%». Aducen como argumento los resultados de los estudios de Cefalu et al en 2001⁷, los de Hollander et al en 2004⁸ y los de Rosentock et al en 2005⁹.

¿Dónde podría situarse la indicación de insulina inhalada en el algoritmo terapéutico previamente citado? Probablemente la indicación debería establecerse ante valores de HbA_{1c} > de 7% en pacientes tratados con 2 antidiabéticos orales (metformina más secretagogo) o en pacientes con mal resultado de una triple terapia oral. Se mantendría siempre metformina más INH en 3 o 4 inhalaciones/día. Se añadiría una insulina basal subcutánea si la glucemia en ayunas se mantiene elevada (superior a 100 mg/dl) a pesar de la dosis de INH antes de acostarse.

Resultados que avalan este punto de vista han sido recientemente publicados por Hausmann et al¹⁸ en el artículo titulado «Insulina inhalada como tratamiento adyuvante en individuos con diabetes mellitus tipo 2 en quienes fracasan los agentes orales: un estudio controlado de comprobación de concepto».

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
3. Holst JJ, Deacon CF. Role of GLP-1 analogues and DPP-IV inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Av Diabetol*. 2006;22:115-25.
4. Del Prato S. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control far from goal. *Diab Obes Metab*. 2005;7:S1-4.
5. Zambanini A, Newson RB, Maisey M, Feher MD. Injection related anxiety in insulin-treated diabetes. *Diab Res Clin Pract*. 1999;46:239-46.
6. Patton JS. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control. Innovative delivery of insulin via the lung. *Diab Obes Metab*. 2005;7:S5-8.
7. Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng S, et al. Inhaled Insulin Study Group: Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2001; 134:203-7.

Durán García S et al. Insulina inhalada en la práctica clínica: nuestra experiencia con pacientes diabéticos tipo 2

8. Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehtha 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-months, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2004;27:2356-62.
9. Rosenstock J, Zinman B, Murphy L, Clement SC, Moore P, Bowering CK, 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.
10. Strack TR. Inhaled Human Insulin. *Drugs Today*. 2006;42:207-21.
11. Minty BD, Royston D, Jones JG, Holands GH: The effect of nicotin on pulmonary epithelial permeability in man. *Chest*. 2006;86:72-4.
12. Minty BD, Jordan C, Jones JG: Rapid improvement in abnormal pulmonary epithelial permeability after stopping cigarettes. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1981;282:1183-6.
13. Becker RHA, Sha S, Frik AD, Fountaine RJ. The effect of smoking cessation and subsequent resumption on absorption of inhaled insulin. *Diabetes Care*. 2006;29:277-82.
14. Freemantle N, Blonde L, Duhot D, Hompesch M, Eggerstsen R, Hobbs R, et al. Availability of inhaled insulin promotes greater perceived acceptance of insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:427-8.
15. Del Pino I, Pérez L, Sevellano M, Durán S. Administración de insulina mediante inhalación pulmonar en pacientes diabéticos tipo 2. XII Congreso de la FEAED. La Coruña, 22-24 marzo 2006. Comunicación oral 04. Libro de Abstracts.
16. Diabetes (type 1 and 2) - inhaled insulin. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
17. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-72.
18. Hausmann, Dellweg S, Osborn C, Heinemann L, Buchwald A, Rosskamp R, et al. Inhaled insulin as adjunctive therapy in subjects with type 2 diabetes failing oral agents: a controlled proof-of-concept study. *Diab Obes Metab*. 2006;8:574-80.