

INSULINA INHALADA

Insulina de acción rápida.

Primera de administración por vía inhalatoria.

MECANISMO DE ACCIÓN^(1,2)

La insulina humana actúa uniéndose a receptores de membrana, especialmente en hígado, músculo y tejido adiposo, provocando la inhibición de la gluconeogénesis y estimulando la utilización de glucosa en los tejidos, que tiene como consecuencia final la reducción de la glucemia. Además, estimula la síntesis proteica e inhibe la lipólisis y proteólisis.

INDICACIONES⁽¹⁾

La insulina inhalada está indicada para el tratamiento de **pacientes adultos (mayores de 18 años)** con diabetes mellitus (DM):

- **tipo I en combinación con insulina subcutánea de acción prolongada o intermedia**, en los que el beneficio potencial de añadir insulina inhalada supera los posibles aspectos de seguridad.
- **tipo II** que no están controlados adecuadamente con antidiabéticos orales y que requieran terapia con insulina.

Además, en **DM tipo II**, su prescripción en el ámbito del **Sistema Nacional de Salud (SNS)** se realizará **sólo cuando** el paciente presente **lipodistrofia severa** en el punto de inyección o incumplimiento terapéutico por **fobia insalvable a la administración subcutánea**.



POSOLOGÍA⁽¹⁾

Su dosificación es igual al del resto de insulinas subcutáneas (Peso corporal (kg) x 0,15 mg/kg = Dosis (mg) diaria total). La dosis diaria total se debe dividir en tres administraciones 10 minutos antes de las comidas.

La equivalencia entre mg y UI difiere en función de la presentación, así los comprimidos de **1 mg se corresponden con 3 UI y los de 3 mg con 8 UI**.

La administración es por vía pulmonar por inhalación oral, necesitando un **inhalador específico** para esta insulina y es **imprescindible que se eduque al paciente** en su utilización.

FARMACOCINÉTICA⁽¹⁾

Administración: Después de la inhalación oral de una sola dosis de insulina humana, aproximadamente el 50% del contenido total del blister se queda en el blister, el dispositivo o la orofaringe, el 10% en las vías respiratorias y el 40% alcanza el pulmón.

Absorción: La biodisponibilidad es de aproximadamente el 10%. El inicio de acción se produce antes que con la insulina subcutánea y la concentración máxima se alcanza generalmente a los 45 minutos.

Se ha comprobado que fumar aumenta considerablemente la absorción de la insulina inhalada (véase: Precauciones).

Nº 6 / 2007

La biodisponibilidad es un **40% mayor** si se inhalan 3 comprimidos de 1 mg que si se inhala 1 comprimido de 3 mg, lo que impide el intercambio entre ambas presentaciones.

Trastorno renal o hepático: En este grupo de pacientes podrían verse disminuidos los requerimientos de insulina.

Niños, adolescentes y ancianos: En pacientes pediátricos con diabetes no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la insulina inhalada y, por lo tanto, **no se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años**.

La experiencia en pacientes > 75 años es limitada.

EFFECTOS SECUNDARIOS⁽¹⁾

Muy frecuentes (>10%): hipoglucemia y tos. **Frecuentes (1-10%):** disnea, tos productiva, sequedad e irritación de garganta. **Poco frecuentes (0,1-1%):** faringitis, disfonía, broncoespasmo.

INTERACCIONES⁽¹⁾

- La administración de **broncodilatadores** incrementa la absorción de la insulina inhalada.
- Entre las sustancias que pueden potenciar el efecto hipoglucemiante están los **antidiabéticos orales, IECAs, IMAOs**, agentes **betabloqueantes no selectivos, salicilatos y sulfamidas**.
- Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante están los **corticosteroides, danazol, anticonceptivos orales, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento**, agentes **simpaticomiméticos y tiazidas**.
- Análogos de somatostatina como **octreótida** y **lanreótida** pueden tanto disminuir como aumentar las necesidades de insulina.



CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES⁽¹⁾

CONTRAINDICACIONES:

Alergia al principio activo o excipientes, **hipoglucemia, EPOC grave y asma** mal controlado, inestable o grave.

PRECAUCIONES.

No debería usarse en pacientes con enfermedad pulmonar tal como asma y EPOC, ya que no hay datos suficientes para avalar el uso seguro en estos pacientes.

Fumadores: Los pacientes **no deben fumar durante el tratamiento**, haber dejado de fumar al menos 6 meses antes de iniciarlo, y si empieza o vuelve a fumar, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente por el aumento de riesgo de hipoglucemia.

Embarazo: No hay experiencia clínica en el embarazo, pero la insulina inhalada induce frecuentemente la formación de anticuerpos anti-insulina, cuyo riesgo para el feto no se conoce y, por tanto, **no debería utilizarse durante el embarazo, debiendo sustituirse por una insulina subcutánea**.

Efectos sobre la conducción: Al igual que con otras insulinas, la hipoglucemia puede afectar a la capacidad de concentración y de reacción del paciente. Esto puede suponer un riesgo en ciertas situaciones (ej. conducir un coche o utilizar maquinaria).

EFICACIA

De los múltiples estudios publicados, se seleccionaron los ensayos clínicos randomizados y controlados en los que se comparase la insulina inhalada con insulinas subcutáneas, descartando comparaciones con antidiabéticos orales.

Se encontraron 5 ensayos clínicos⁽³⁻⁷⁾ y 2 meta-análisis^(8,9). En ellos se excluyeron pacientes con asma, enfermedades respiratorias graves, fumadores o ex-fumadores de menos de 6 meses, con 2 o más episodios graves de hipoglucemia en el último año entre otros criterios.

DM tipo I

Existen 3 ensayos clínicos⁽³⁻⁵⁾ cuya duración oscila entre las 12 semanas y los 6 meses. Se compara la **insulina inhalada vs subcutánea**, empleando en ambos grupos insulinas de intermedia o larga duración para el control basal de la glucemia.

La variable principal evaluada fue la **disminución de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c})**, resultando similares en ambos grupos [-0,16% (IC95% (-0,34) - 0,01)⁽³⁾; 0,16% (IC95% (-0,01) - 0,32)⁽⁴⁾; 0,2% (IC95% (-0,20) - 0,51)⁽⁵⁾].

DM tipo II

Existen 2 ensayos clínicos^(6,7) cuya duración es de 6 meses y 12 semanas respectivamente. Se compara la **insulina inhalada vs subcutánea**, empleando en ambos grupos insulinas de intermedia o larga duración para el control basal de la glucemia.

En un ensayo se comparaba insulina inhalada + insulina ultralenta vs subcutánea + NPH, y la variable principal evaluada fue la **disminución de HbA_{1c}**, con resultados similares en ambos grupos: -0,07% (IC95% (-0,32) - 0,17)⁽⁶⁾. En el otro ensayo se medía el **nivel de HbA_{1c}** y se comparaba insulina inhalada + NPH vs subcutánea + NPH, cuyo resultado no fue significativo (7,84% +/- 0,77 vs 7,76% +/- 0,77%; p=0,6)⁽⁷⁾.

En los 2 meta-análisis^(8,9), de 6 y 16 estudios respectivamente, concluyen que la eficacia es comparable entre la insulina inhalada y la subcutánea, y superior si se compara la insulina inhalada con los antidiabéticos orales.

SEGURIDAD

La seguridad fue evaluada en función de los **eventos hipoglucémicos severos o totales**, con resultados diferentes en los ensayos analizados:

- DM tipo I

Ensayo de 6 meses de duración: **hipoglucemias severas** (6,5 vs 3,3 eventos/100pacientes/mes; RR 2,00 [CI 1,28 - 3,12])⁽³⁾.

Ensayo de 12 semanas de duración: **hipoglucemias severas** (resultados semejantes en ambos grupos)⁽⁵⁾.

Ensayo de 24 semanas de duración: **hipoglucemias totales** (8,6 vs 9,0 eventos/pacientes/mes; RR 0,96 [CI 0,93 - 0,99])⁽⁴⁾.

- DM tipo II

Sólo hay datos en el ensayo de 6 meses de duración: **hipoglucemias totales** (1,4 vs 1,6 eventos/pacientes-mes; RR 0,89 [CI 0,82 - 0,97])⁽⁶⁾.

Los anticuerpos anti-insulina se desarrollaron más frecuentemente y sus niveles medios fueron más altos en los pacientes que cambiaron a la insulina inhalada que en los sujetos que se mantuvieron con la insulina humana subcutánea. Los niveles de anticuerpos fueron más altos en los pacientes con DM tipo I que en los de DM tipo II y se estabilizaron después de 6-12 meses de exposición en ambos

grupos, sin que se haya identificado significación clínica de estos anticuerpos⁽¹⁾.

Los aspectos en cuanto a seguridad a largo plazo, especialmente a nivel pulmonar, están por evaluar.

Presentación	PVP (€)	€DDD	Dispensación
Exubera 1 mg c/270	148,78	7,35	R;DH;Visado
Exubera 3 mg c/90	118,52	6,58	R;DH;Visado
Actrapid Novolet 100 UI/ml (3 ml) c/5	38,84	1,04	R
Apidra optiset 100 UI/ml (3 ml) c/5	46,97	1,25	R
Humalog Pen 100 UI/ml (3 ml) c/5	48,80	1,30	R
Novorapid Flexpen 100 UI/ml (3 ml) c/5	46,04	1,23	R

Fuente: Nomenclator Digitalis. Junio 2007; DDD = 40 UI; R = Receta; DH = Diagnostico Hospitalario.

Además se comercializan **no financiados por el SNS** el inhalador (70 €)^a, la cámara del inhalador (15,60 €)^a y las Unidades Liberadoras de Insulina (14,10 € c/6)^a.

Nota "a": Precios a PVL

CONCLUSIONES

1. En DM tipo I, la utilización de la insulina inhalada no supone la supresión de la terapia con insulina subcutánea, ya que se sigue precisando una insulina de acción prolongada.
2. El control glucémico medido como disminución de la HbA_{1c} es equivalente al obtenido con insulinas subcutáneas.
3. Según los ensayos, el riesgo de sufrir un evento hipoglucémico puede ser igual o superior comparándolo con la insulina subcutánea.
4. Existe una clara restricción de uso en la población fumadora, menores de 18 años y requiere formación para la utilización del inhalador.
5. La seguridad a largo plazo no está demostrada, y es preciso realizar controles semestrales de la función pulmonar del paciente.
6. El coste por DDD de la insulina inhalada es 5,5 - 6 veces superior a la media de coste de las alternativas subcutáneas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de EXUBERA®. EMEA y Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR>.
2. Catalogo de Especialidades farmacéuticas. Ed. 2007.
3. Skyler JS, Weinstock RS. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: a 6-month, randomized, comparative trial. Diabetes care 2005 Jul;28(7):1630-5.
4. Quattrin T, Belanger A. 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 Nov;27(11):2622-7.
5. Skyler JS, Cefalu WT. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. Lancet 2001 Feb 3;357(9253):331-5.
6. Hollander PA, Blonde I. 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 Oct;27(10):2356-62.
7. Hermansen K, Rönnemaa T. 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 Jan;27(1):162-7.
8. Royle P, Wangh N. Inhaled insulin in diabetes mellitus. Cochrane Database Syst. Rev. 2004;(3):CD003890.
9. Ceglia L, Lau J. Meta-analysis: efficacy and safety of inhaled insulin therapy in adults with diabetes mellitus. Ann Intern Med 2006 Nov 7;145(9):665-75.

POTENCIAL TERAPÉUTICO



MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

Comité Editorial: SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000

<http://www.scsalud.es/publicaciones/> 6 Vindionet (Farmacia/Hojas de evaluación)

Autores: Mayorga Pérez J*, Gutiérrez Revilla JI*, Casado Casuso S**, Sangrador Rasero A**.

Farmacéuticos especialistas de Área de Atención Primaria.

(*) Gerencia Torrelavega-Reinosa. (**) Gerencia Santander-Laredo.