

INSULINA INHALADA

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

Exubera® 1 mg c/270 blíster unidosis + 6 unidades liberadoras de insulina (148,78 €)
Exubera® 1 mg c/90 blíster + 1 kit inhalación (161,98 €)
Exubera® 3 mg c/90 blíster + 2 unidades liberadoras de insulina (118,52 €)

GRUPO TERAPÉUTICO

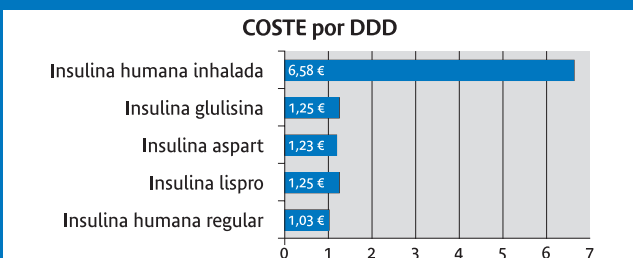
Medicamentos utilizados en la diabetes. A10AF01

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y CONSERVACIÓN

Receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Visado de Inspección. Temperatura ambiente, en un lugar seco.

FECHA DE LA REVISIÓN: Septiembre de 2007

COSTE COMPARATIVO



Para el cálculo se ha hecho la equivalencia de 40 UI, que es la DDD de la IRH o de los análogos de acción rápida, con 15 mg de INH. Fuente de datos: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en <http://www.portalfarma.com> [acceso 26/10/2007]

En el momento de la edición de este boletín, se ha tenido noticia de la suspensión de la comercialización de Exubera® por parte del laboratorio fabricante por motivos estrictamente comerciales. Próximamente se informará del tiempo durante el cual el medicamento se mantendrá disponible, para posibilitar que los pacientes que estén en tratamiento acudan a su médico con el fin de sustituir el tratamiento por la insulina inyectada más adecuada.⁽¹⁾

La insulina inhalada (INH), insulina humana de origen recombinante y de acción rápida, se plantea como una alternativa a las insulinas de acción rápida administradas por vía subcutánea (sc). En este boletín se van a analizar los datos de eficacia y seguridad existentes a fecha actual sobre este nuevo fármaco para intentar ubicar su lugar en la terapéutica.

INDICACIONES⁽²⁾

- Tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que no están controlados adecuadamente con Antidiabéticos Orales (ADO) y que requieran terapia con insulina.
- Tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en combinación con insulina sc de acción prolongada o intermedia, en los que el beneficio potencial de añadir insulina inhalada supera los posibles riesgos.

Condiciones de financiación⁽³⁾: Para los pacientes con DM2, sólo se financiará en el caso de que presenten lipodistrofia severa que dificulte la administración de insulina rápida subcutánea regular o análogo de insulina rápido (ISC), o que incumplan el tratamiento debido a una fobia insalvable a la administración sc de insulina.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN⁽²⁾

Dosis de inicio diaria total recomendada (mg): Peso corporal (kg) x 0,15 mg, dividida en tres dosis preprandiales administradas 10 minutos antes de las comidas.

Equivalencias con la insulina regular sc (IRH): Blister de 1 mg = 3 UI; Blister de 3 mg = 8 UI.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA:

Utilidad en situaciones concretas ★

- La INH ofrece una vía de administración alternativa a las insulinas de acción rápida de administración subcutánea, con una eficacia comparable y una posible mayor aceptación por parte de algunos pacientes. Sin embargo, no existen datos sobre la disminución de las complicaciones micro y macrovasculares en pacientes diabéticos.
- La falta de datos sobre su seguridad a largo plazo a nivel pulmonar, la variabilidad impredecible de su efecto en pacientes con infección respiratoria aguda, las limitaciones en el ajuste de dosis, la dificultad en el manejo del dispositivo, la falta de estudios de coste-efectividad y la disponibilidad de una alternativa efectiva, segura y conocida como es la insulina regular, hacen que la INH deba reservarse para pacientes con problemas reales en la administración subcutánea de la insulina y que no presenten contraindicaciones para su uso.

- ★ ★ Mejora relevante
- ★ Utilidad en situaciones concretas
- No aporta ventajas
- ? Información insuficiente

Cómo citar este boletín: Comité Editorial de las Áreas 1, 2, 3, 5 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Insulina inhalada. Notas Farmacoter 2007; 14 (9): 37-8.

La inhalación sucesiva de tres blisters de 1 mg origina una exposición mayor de insulina que la inhalación de un blister de 3 mg. Por lo tanto, **tres blisters de 1 mg no son equivalentes a un blister de 3 mg.**

Los pacientes deben seguir una técnica estándar de inhalación y evitar la administración de la INH en ambientes húmedos, para asegurar una liberación del fármaco óptima y constante.

El dispositivo para la administración de la INH dispone de una unidad liberadora de insulina que debe reemplazarse cada 2 semanas y un inhalador que debe sustituirse anualmente.

FARMACOCINÉTICA⁽²⁾

La INH está formulada en forma de polvo para inhalación. Aproximadamente, un 40% de la dosis inhalada alcanza el pulmón. En comparación con la IRH sc, la INH presenta una biodisponibilidad del 10%. El inicio de acción es similar al de los análogos de insulina rápida pero tiene una duración de acción parecida a la de la IRH sc.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica de la INH ha sido evaluada en cuatro ensayos clínicos (EC) en pacientes con DM1 y ocho EC en DM2, que incluyen en total a más de 2500 pacientes. La mayoría son EC multicéntricos, abiertos, aleatorizados, con control activo, paralelos y con una duración de 12-24 semanas.

Los EC no han tenido la duración suficiente para medir los efectos de la INH sobre las complicaciones diabéticas a largo plazo.

En Diabetes Mellitus tipo 1:

Se han publicado cuatro estudios⁽⁴⁻⁷⁾ de no inferioridad que evalúan la eficacia de la INH frente a ISC en pacientes con DM1, ambas asociadas con insulinas de acción intermedia o prolongada. En ninguno de ellos se han encontrado diferencias significativas en la reducción de los niveles de HbA1c entre los dos tratamientos. Un metaanálisis⁽⁸⁾ que incluye, además de los anteriores, un estudio no publicado (104 semanas) encuentra una pequeña diferencia a favor de la ISC.

En los estudios diseñados para evaluar la seguridad a largo plazo de la INH⁽⁹⁻¹²⁾ tampoco se han encontrado diferencias significativas entre ambos tratamientos.

El porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de HbA1c <7% fue comparable entre los grupos de tratamiento, 27% con la INH y 24% con la ISC^(2,8), sin embargo esta proporción es mucho menor que la se consiguió con terapia intensiva de ISC en el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), donde el 50% de los pacientes alcanzó estos niveles.

En Diabetes Mellitus tipo 2:

- Pacientes no controlados con dieta y ejercicio

Un EC⁽¹³⁾ comparó la eficacia de rosiglitazona a dosis fijas de 8 mg durante 12 semanas frente a la administración de la INH previa a las comidas ajustando dosis en este grupo de pacientes. El porcentaje de pacientes que consiguieron un valor de HbA1c <8% fue significativamente mayor en el grupo de la INH. Además, la INH consiguió una mayor disminución de los niveles de HbA1c respecto a los niveles basales. Este estudio ha sido criticado por no utilizar como comparador a la metformina, que es el tratamiento de elección en estos pacientes.

- Pacientes en tratamiento con insulina subcutánea

En el principal EC de 6 meses de duración⁽¹⁴⁾, los pacientes en tratamiento con régimen convencional de ISC fueron tratados con INH más una inyección de insulina ultralenta nocturna. No se encontraron diferencias entre aplicar un régimen de ISC respecto a utilizar INH en los valores de HbA1c. Ningún paciente recibía ADO.

- Pacientes no controlados con antidiabéticos orales

Hay cuatro EC publicados⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ donde se comparó la eficacia de añadir INH al tratamiento con ADO respecto a mantener tratamiento con ADO únicamente. En pacientes con los niveles de glucemia no controlados con uno ó dos ADO, la utilización de la INH antes de las comidas sola⁽¹⁶⁾ o combinada con los ADO, consiguió mejorar los niveles de HbA1c, aunque estos pacientes presentaron más episodios de hipoglucemia.

Sorprende que no haya estudios comparativos de la INH con un régimen de ISC añadido a los ADO, que es la pauta habitual recomendada.

Satisfacción:

En los EC donde se evaluó la satisfacción de los pacientes^(4,5,19), esta fue mayor tras el empleo de la INH en comparación con la ISC, tanto en DM1 como en DM2.

Sin embargo, debido al diseño abierto de los estudios, los resultados deben interpretarse con precaución, ya que la evaluación de variables subjetivas como es la preferencia de los pacientes ha podido estar sujeta a sesgos. Estos resultados deben ser confirmados en condiciones de práctica clínica para determinar si esta satisfacción se traduce en una mayor adherencia y en un mejor control glucémico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nota mensual de la AEMPS <http://www.agemed.es/actividad/notaMensual/octubre2007/home.htm>
2. Ficha técnica Exubera®. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/exubera/H-588-PI-es.pdf>
3. Nota de prensa, MSC. <http://www.msc.es/gabinetePrensa/notaPrensa/desarrolloNotaPrensa.jsp?id=889>
4. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng SL et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus. *Lancet* 2001; 357(9253): 331-5.
5. Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJ, Schwartz SL. Efficacy and safety of inhaled insulin compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2622-7.
6. Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, Yale JF, Barret E, Gerich JE et al. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005;28(7):1630-35.
7. Garg S, Rosenstock J, Silverman BL, Sun B, Konkoy CS, de la Peña A et al. Efficacy and safety of preprandial human insulin inhalation power versus injectable insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006;49:891-9.
8. Ceglia L, Lau J, Pittas AG. Meta-Analysis: efficacy and safety of inhaled insulin therapy in adults with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2006;145:665-75.
9. Heise T, Bott S, Tusek C, Stephan JA, 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.
10. Exubera®. Scientific discussion. European Agency of Medicines (EMA). Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/exubera/058806en6.pdf> (Consultado septiembre).
11. Advisory Committee Briefing Document: Exubera (insulin power for oral inhalation). Acceso en: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B1_01_01-Pfizer-Exubera.pdf.
12. Skyler JS, Jovanovic L, Klioze S, Reis J, Duggan W. Two-year safety and efficacy of inhaled human insulin in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(3):579-85.
13. De Fronzo, Bergenstal R, Cefalu W, Pullman J, Lerman S, Bode B et al. Efficacy of Inhaled Insulin in Patients With Type 2 Diabetes not Controlled With Diet and Exercise. *Diabetes Care* 2005;28:1922-28.
14. Hollander P, Blonde L, Rowe R, Mehta A, Milburn J, Hershon K et al. Efficacy and Safety of Inhaled Insulin compared With Subcutaneous Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2356-2362.
15. Weiss S, Shu-Lin Ch, Kourides I, Gelfand R, Landschulz W. Inhaled Insulin Provides Improved Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Oral Agents. *Arch Intern Med* 2003; 163:2277-82.
16. Rosentock J, Zinman B, Murphy L, Clement S, Moore P, Bowering K, et al. Inhaled Insulin Improves Glycemic Control When Substituted for or Added to Oral Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* 2005; 143:549-558.
17. Barnett A, Dreyer M, Lange P, Serdarevic-Pehar M. An open, randomized, parallel-group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin with metformin as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2006;29:1282-87.
18. Barnett A, Dreyer M, Lange P, Serdarevic-Pehar M. An open, randomized, parallel-group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin with glibenclamide as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on metformin. *Diabetes Care* 2006; 29:1818-25.
19. Rosenstock J, Cappelleri JC, Bolinder B, Gerber RA Patient satisfaction and glycemic control after 1 year with inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jun;27(6):1318-23.
20. Barnett AH, Lange P, Dreyer M, Serdarevic-Pehar M. Long-term tolerability of inhaled human insulin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2007 Oct;61(10):1614-25.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

Hasta el momento se han publicado tres EC de seguridad a largo plazo (dos años), en pacientes con DM1 y DM2^(9,12,20).

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas (>10%) son la aparición de tos leve tras la administración de la INH y la hipoglucemia⁽²⁾. En la mayoría de los estudios la incidencia total de episodios de hipoglucemia fue similar con la INH frente a ISC o ligeramente menor^(5,6,14), aunque mayor que con los ADO⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Un reciente metaanálisis⁽⁸⁾ no ha encontrado un riesgo mayor de producirse hipoglucemias graves en pacientes con DM1 y DM2 en tratamiento con la INH frente a ISC, aunque sí en cambio en pacientes DM2 en comparación con ADO.

Como reacciones frecuentes (1-10%) se describen disnea, tos productiva, irritación y sequedad de garganta y con menor frecuencia (0,1-1%), desarrollo de infecciones respiratorias (faringitis), dolor de pecho y broncoespasmo, entre otros⁽²⁾.

En los EC se observó una disminución de la función pulmonar en los pacientes con INH durante las primeras semanas de tratamiento, aunque es reversible tras la suspensión del tratamiento y ocurre al inicio del mismo, sin progresar en tratamientos superiores a 6 meses. Asimismo, el parámetro DLCO se comporta de forma similar a FEV1^(12,20).

Contraindicaciones y precauciones^(2,10)

- Está contraindicada en pacientes fumadores o exfumadores desde hace seis meses, en asma grave, inestable o mal controlada y EPOC grave (estadio III-IV GOLD).
- No hay suficientes datos que avalen su uso en pacientes con asma o EPOC, menores de 18 años, insuficiencia hepática o renal, insuficiencia cardíaca congestiva y embarazadas. En este último caso se debe seguir empleando IRH.
- No se recomienda iniciar tratamiento en pacientes que requieran ajustes muy precisos de dosis (incrementos mínimos de 3 UI).
- Evitar la exposición al humo durante la administración de la INH porque su absorción puede disminuir.
- Monitorizar la glucemia durante el transcurso de una infección aguda respiratoria.
- Realizar espirometría al inicio de tratamiento, a los 6 meses y posteriormente con periodicidad anual. Si se confirma una disminución del FEV1 de más de un 20% respecto al valor basal, el tratamiento se deberá interrumpir.

Interacciones⁽²⁾

Son similares a las de la IRH excepto en el caso de la administración de broncodilatadores que incrementa la absorción de INH. Este efecto se ha observado con salbutamol, pero no con fluticasona⁽¹⁰⁾.

COMITÉ EDITORIAL: Almodóvar M^a J, Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Aylón R, Domínguez A, García C, Martínez H, Mateo C, Morera T, Pérez A, Saiz LC, Sevillano M^a L, Siguín R.

EDITA: Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3, 5 y 7. ISSN: 1575-5487 – Depósito Legal: M.16.281-1999

CORRESPONDENCIA: Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2. C/ O'Donnell 55, 5ª Planta, 28009 Madrid. Tfno.: 91 557 60 32. farmac.gapm02@salud.madrid.org

DISPONIBLE EN: Internet (<http://www.madrid.org>; <http://www.infodoctor.org/notas>), en la Intranet del Servicio Madrileño de Salud (<http://intranet.salud.madrid.org>) y de la Consejería de Sanidad y Consumo (<http://saluda.salud.madrid.org>)

Miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos:

