



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

INSULINA INHALADA COMO ALTERNATIVA A LA INSULINA INYECTADA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

Autor: Patricia Giner Sancho

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Amelia Ramón López

INDICE

• RESUMEN.....	2
• INTRODUCCION	3
• OBJETIVOS.....	8
• MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
• RESULTADOS.....	9
• DISCUSIÓN.....	12
○ Historia de la insulina	12
○ Características de la vía subcutánea.....	14
○ Historia de la insulina inhalada.....	14
○ Afrezza®, una nueva oportunidad para la insulina inhalada.....	16
- Propiedades Farmacocinéticas.....	16
- Propiedades Farmacodinámicas.....	17
- Propiedades del inhalador Gen2.....	17
- Cálculo de dosis.....	17
- Manejo del dispositivo.....	19
- Problemas de seguridad en pacientes especiales.....	19
- Reacciones adversas.....	21
- Recomendaciones antes de tomar Afrezza®.....	21
• BIBLIOGRAFÍA.....	22

RESUMEN

La diabetes mellitus actualmente es una enfermedad con un impacto sociosanitario muy importante por su elevada prevalencia y las complicaciones crónicas que puede ocasionar pero sobre todo por la elevada mortalidad que produce. A pesar de tener en el mercado tratamientos farmacológicos eficaces hay muchos pacientes que no son capaces de controlar sus niveles de glucosa en sangre (miedo al pinchazo con insulina, sobredosificación que puede producir hipoglucemia, recelo por la ganancia de peso etc.). Es por esto por lo que la industria farmacéutica continúa investigando nuevos fármacos y vías de administración alternativas, un ejemplo de ello es el fármaco Afrezza® (una insulina inhalada), un fármaco que puede ser una buena alternativa o complemento a la hora de mejorar el control de glucosa en los pacientes. El propósito de esta revisión sistemática es evaluar las ventajas e inconvenientes que ofrece este nuevo fármaco para analizar de forma objetiva si es una buena alternativa a la terapia de insulina inyectada subcutánea convencional. Tras la búsqueda bibliográfica se encontraron 51 referencias de las cuales se han usado 11 en este artículo. Afrezza® es un fármaco de acción rápida y de corta duración. Estas características hacen que sea un fármaco atractivo de cara a un mejor control de la glucosa sanguínea del paciente puesto que producen menos hipoglucemias que la insulina inyectada subcutánea. El inhalador es pequeño y muy sencillo de usar (como un inhalador convencional) y su administración se debe hacer al comienzo de la comida. El inconveniente es que hay que hacer un cálculo de dosis para pasar de la insulina inyectada a la inhalada y pasadas 2 horas de la comida hay que medir la glucosa para saber si se requiere una dosis de "recuerdo". Además hay grupos de pacientes que están excluidos de este tratamiento: pacientes con enfermedades pulmonares, función pulmonar disminuida, fumadores o que hayan tenido o tengan cáncer de pulmón. La terapia debe individualizarse por ensayo y error según las necesidades del paciente, por lo tanto, este fármaco sería más indicado en pacientes metódicos y que controlan su terapia de manera rigurosa, de lo contrario es mejor que el paciente continúe con su terapia convencional.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, Insulina inhalada, Eficacia.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus se trata de una enfermedad de carácter crónico (con alguna excepción como la diabetes gestacional) en la cual el organismo no es capaz de regular los niveles de glucosa que contiene en sangre¹.

La hormona encargada de regular dichos niveles es, la insulina, la cual es producida y secretada en las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas y se encarga de transportar la glucosa desde el torrente sanguíneo hasta el músculo, los adipocitos u otras células². Cuando esto sucede la insulina se une a los receptores específicos de membrana de las células, produciendo la activación intracelular de una proteína transportadora llamada translocasa de glucosa (GLUT 4), la cual se desplaza hacia la membrana celular para facilitar la difusión de glucosa desde el exterior celular (torrente sanguíneo) que es donde se encuentra la glucosa hasta el interior de la célula donde podrá usarse como “moneda energética”³.

Los adipocitos son unas células que sirven de almacenamiento de energía en forma de grasa. Contienen en su interior unas enzimas que convierten la glucosa (captada en el torrente sanguíneo) en triglicéridos y luego en ácidos grasos que se transforman en cuerpos cetónicos a demanda del hígado, por lo tanto la insulina influye en el metabolismo de las grasas.

Los niveles normales glucémicos durante un ayuno de 8 horas son en torno a 70 y 110 mg/dL en sangre. Cuando los niveles se encuentran en 110-125 mg/dL (8 horas de ayuno) o 140-200 mg/dL pasadas 2 horas de ingesta de glucosa podríamos considerar que el paciente se encuentra en un estado prediabético o intolerancia a la glucosa.

Para poder diagnosticar a un paciente de diabetes mellitus los criterios serían los siguientes: niveles de glucosa en sangre en ayunas de 8 horas ≥ 126 mg/dL ó ≥ 200 mg/dL a las 2 horas de la realización de un test de tolerancia de glucosa oral o con la aparición de síntomas producidos por una hiperglucemia (poliuria, polidipsia o pérdida de peso sin un motivo que lo justifique) junto con una causa

de glucemia ≥ 200 mg/dL (a cualquier hora del día pero sin tener en cuenta este valor tras la ingesta de alimentos) o porcentajes de hemoglobina glucosilada HbA_{1c} (HbA_{1c}) mayores del 6,5%⁴.

La patología puede ser causada por tres motivos: por la producción de insulina en el páncreas en cantidades insuficientes, porque los receptores de la membrana celular no reconocen la insulina o una mezcla de ambas.

Hay varios tipos de Diabetes entre las que se encuentran la diabetes gestacional, la diabetes Tipo 1 (DT1) y la Tipo 2 (DT2). Nos centraremos más en estas dos últimas ya que son las más representativas de la enfermedad.

La diabetes Tipo 1 puede manifestarse en cualquier edad aunque lo normal es que se manifiesten los síntomas más frecuentemente en edades tempranas como en niños, adolescente y adultos jóvenes. Es de carácter autoinmune, el páncreas o produce poca o no produce insulina, debido a que las células beta dejan de producirla (se desconoce la causa exacta de este suceso). Es necesaria la inyección diaria de insulina en estos pacientes.

La diabetes Tipo 2 se suele presentar en personas de edad adulta aunque debido al incremento de las tasas de obesidad infantil están aumentando los casos en niños y adolescentes. Se produce una combinación entre la resistencia al efecto de la insulina en los tejidos y una sobreproducción inicial de la misma (aunque en cantidades insuficientes para cubrir las necesidades producidas por la resistencia). Debido a esa sobreproducción de insulina el páncreas puede fallar y por tanto disminuir la producción de la misma con el paso del tiempo. Es la más común, hasta el punto de representar en torno al 90% de todos los casos de la Unión Europea.

La diabetes gestacional se puede producir durante el periodo del embarazo en mujeres que no padecían la enfermedad antes de la gestación y puede afectar al feto (mayor probabilidad de nacimiento prematuro, peso anómalo tanto por exceso como por defecto, hipoglucemia u otros problemas de salud al nacer) pero que se pueden controlar los niveles de glucosa en sangre mediante dieta y ejercicio aunque algunas veces con esto no basta y hace falta la administración de insulina. En la mayoría de mujeres desaparece la enfermedad tras el parto.

Cuando hay niveles elevados de glucosa en sangre pueden manifestarse diferentes síntomas: sed excesiva (polidipsia), visión borrosa, cansancio, orinar con frecuencia (poliuria), aumento del apetito (polifagia) y pérdida de peso sin ninguna causa aparente. Como la diabetes tipo 2 se desarrolla poco a poco algunas personas no manifiestan síntomas a pesar de tener los niveles de glucosa elevados, por el contrario en la diabetes Tipo 1 los síntomas se manifiestan intensamente ya que se desarrolla en un periodo de tipo corto y los pacientes pueden estar ya muy enfermas en el momento en el que se les diagnostica la enfermedad. Estos pacientes pueden sufrir complicaciones de la enfermedad con el paso del tiempo como: problemas oculares (sensibilidad a la luz, pérdida de vista nocturna) úlceras e infecciones en piernas o pie (pie diabético) hasta el punto de que si no reciben tratamiento llegar a la amputación de los mismos, daños en los nervios del organismo (dolor, hormigueo, pérdida de la sensibilidad, problemas de deglución de alimentos y disfunción eréctil), problemas renales (que pueden derivar en insuficiencia renal), verse afectado el sistema inmunitario (pueden padecer con mayor frecuencia infecciones) y una mayor probabilidad de padecer accidentes cerebrovasculares o ataques cardíacos (por problemas en el control de la presión arterial y el colesterol asociados a la diabetes)^{4,5}.

La Federación de Diabéticos Españoles estima que esta enfermedad afecta a 3.400.000 pacientes en España. Siendo la diabetes Tipo 2 (DM2) uno de los problemas de salud más graves del momento, debido al aumento de la prevalencia de la enfermedad en niños y adolescentes, seguramente producido por el aumento del sobrepeso y obesidad en los mismos, llegándose a estimar una prevalencia en esas edades de un 45%. Lo más alarmante es que se estima que sólo un 30-40% de los pacientes en tratamiento son capaces de conseguir el control metabólico, aumentando así la morbimortalidad de 3 a 4 veces más en estos pacientes en comparación con la población general.

El estudio di@bet.es (Soriguer, 2012) estudió las alteraciones del metabolismo de glucosa y la prevalencia de la diabetes en España, llegando a la determinación de que casi el 30% de la población padecía algún tipo de alteración metabólica relacionada con los hidratos de carbono. Más

concretamente la prevalencia global ajustada por sexo y por edad fue del 13,8% (IC95% 12,8 a 14,7%), entre los cuales la mitad no sabían que eran diabéticos (6.0%; IC95% 5,4 a 6.7%). Si lo dividimos por grupos según el tipo de alteración las prevalencias eran del: 3,4% (IC95% 2,9 a 4,0%) en alteraciones de la glucosa en ayunas, 9,2% (IC95% 8,2 a 10,2%) para intolerancias a la glucosa y 2,2% (IC95% 1,7 a 2,7%) para la combinación de ambas.

Tanto la prevalencia de la diabetes como la regulación de la glucosa aumenta significativamente con la edad ($p < 0,0001$) siendo mayor en hombres que en mujeres ($p < 0,001$)⁴.

El tratamiento farmacológico consiste intentar mantener un buen control metabólico de la glucosa en sangre para poder evitar o retrasar las complicaciones agudas y crónicas vistas anteriormente. El tratamiento varía según el tipo de diabetes.

Diabetes Tipo 1: requiere la administración exógena de insulina (se usan análogos de insulina ya que tienen una mayor duración de acción) debido al déficit del organismo. El proceso consiste en preparados inyectables por vía subcutánea donde se libera lentamente la insulina en el punto de la inyección. Según la duración de acción encontramos análogos de acción rápida, intermedia y lenta. Las pautas actuales son:

- 2 dosis (antes del desayuno y por la tarde) de una mezcla de insulina intermedia e insulina rápida (insulina bifásica).
- 1 dosis/día de insulina de acción lenta (mañana o noche, puede ser también sustituida a veces por 1 dosis de insulina intermedia al ir a dormir) y 3 inyecciones de insulina rápida/día antes de las comidas principales.

Diabetes Tipo 2: cuando ya se han realizado los cambios de estilo de vida tanto a nivel de ejercicio como nutricional y continua el paciente sin tener un control de la glucemia pasaríamos al tratamiento farmacológico.

Se divide en escalones terapéuticos:

Primer escalón:

- Hiperglucemia no excesiva (HbA1c: 6,5-8,5%): Metformina. En caso de intolerancia o contraindicación dar otro fármaco alternativo.
- Hiperglucemia elevada (HbA1c > 8,5%): usar varios fármacos orales combinados o insulina inyectada.

Segundo escalón: adicionar un segundo fármaco que actúe sinérgicamente con el fármaco que ya toma el paciente del primer escalón. Hay varias opciones, en este punto es importante la elección del fármaco en función de las necesidades y características del paciente.

Tercer escalón: en este punto habría que introducir la insulina basal como opción de preferencia frente a una triple terapia oral ya que sería más complicado de controlar el tratamiento. La triple terapia se reserva para casos de resistencia a la insulina.

La terapia farmacológica no sirve de nada si el paciente no tiene una buena adherencia a él ya que los niveles de glucosa seguirán sin estar controlados, aumentando así las probabilidades de complicaciones crónicas además de un empeoramiento de la calidad de vida del paciente⁶.

Es por ello que la industria farmacológica sigue investigando diferentes vías de administración para minimizar las pautas posológicas y ayudar a los pacientes a mejorar su adherencia⁷.

Una de esas alternativas es la vía inhalada en la cual se centra este trabajo. Esta vía es interesante ya que reduciría la cantidad de veces que el paciente debe inyectarse insulina puesto que es un proceso molesto y doloroso y lo más importante, evitar que aparezcan lipodistrofias (inflamación o endurecimiento del tejido adiposo subcutáneo) producidas por inyectar insulina en la misma zona del tejido⁸.

OBJETIVO

Realizar una revisión sistemática de la administración de insulina inhalada en pacientes con diabetes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos se obtuvieron de la consulta directa y acceso a través de internet, a las siguientes bases de datos bibliográficas del ámbito de ciencias de la salud: MEDLINE (vía PubMed).

Se consideró adecuado el uso de los términos “Diabetes mellitus”, “insulin”, “nebulizer and vaporizers”, “nebulizers” e “inhalation”, tanto como descriptores como texto en los campos de registro del título y el resumen. La ecuación de búsqueda final desarrollada para buscar los documentos en la base de datos MEDLINE a través de la vía Pubmed y usando como filtros: <<published in the last 10 years >>; << Humans>>. La ecuación fue:

```
((((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR diabetes[Title/Abstract])) AND ((insulin[MeSH Terms]) OR insulin[Title/Abstract])) AND (((((nebulizers and vaporizers[MeSH Terms])) OR nebulizers[Title/Abstract]) OR inhalation[MeSH Terms]) OR inhalation[Title/Abstract]).
```

La búsqueda se realizó el 25 de febrero del 2020 y se completó con el análisis del listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados.

Los criterios de inclusión de los artículos fueron: artículos en castellano e inglés, publicados en los últimos 10 años y aquellos estudios realizados en humanos.

Se excluyeron los artículos que solo describían los beneficios de la insulina inyectada y aquellos que fueran anteriores al 2014.

RESULTADOS

Al aplicar los criterios de búsqueda se recuperaron un total de 51 referencias, de las cuales se rechazaron 36 y se aceptaron como candidatas para la revisión las referencias restantes que son 15. Los criterios de exclusión de esas 36 referencias fueron por no adecuarse al tema de estudio y por estar desfasadas, es decir, si se realiza una revisión sobre la insulina inhalada en un contexto actual nos interesa analizar el último fármaco que se ha sacado al mercado que en este caso fue en el 2014 (Afrezza®) por lo tanto las referencias de fármacos de años anteriores a esa fecha fueron descartadas. De las 15 referencias que fueron seleccionadas finalmente se eliminaron 4 por duplicidad de contenido. Por tanto quedó un total de 11 referencias para realizar la revisión sistemática. Resumen del proceso en la Figura 1.

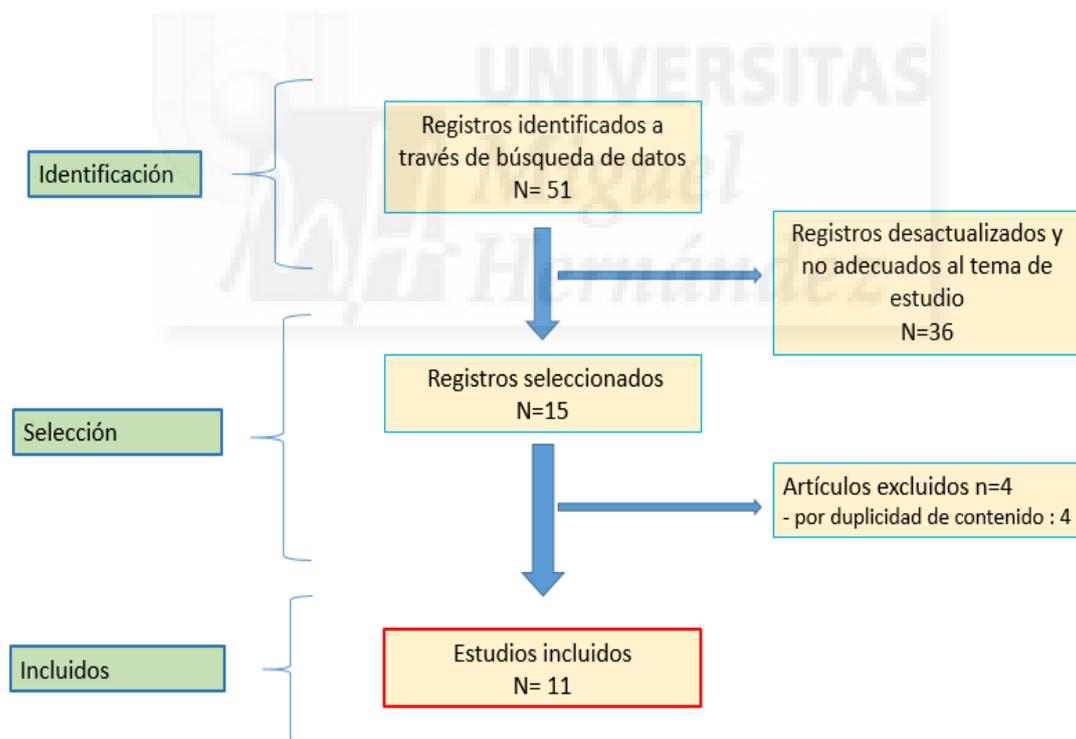


Tabla 1 . Identificación y selección de estudio

TÍTULO	AUTOR	FECHA	TIPO DE TRABAJO	CONCLUSIONES
Retos de dosificación en terapias respiratorias	Stewart Yeung	01/07/2018	Revisión sistemática	Diferentes tipos de formulaciones y cómo afecta el proceso de aerosolización en la administración pulmonar
Recomendaciones para iniciar el uso de insulina inhalada Afrezza® en individuos con diabetes tipo 1	Jeremy Pettus	14/06/2018	Revisión sistemática	Guía de uso (pautas de cálculo de dosis y frecuencia de uso) inicial del inhalador Afrezza® para pacientes con diabetes tipo 1
Finalmente, después de 56 años de diabetes tipo 1: un régimen que funciona.	David S.H.Bell	02/05/2018	Revisión sistemática	Relata el caso de una mujer de 62 años con diabetes tipo 1 que consigue controlar su glucemia con la administración conjunta de Afrezza® e insulina inyectada subcutánea
Repensar la viabilidad y utilidad de la insulina inhalada en la práctica clínica.	Lutz Heinemann	07/03/2018	Revisión sistemática	Relata las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de una nueva formulación inhalada para diabéticos tipo 1 y 2
La necesidad de una insulina más rápida: ¿Problema resuelto?	Douglas B. Muchmore	01/12/2016	Revisión sistemática	Análisis de los beneficios y limitaciones de Afrezza®
¿Cuándo debe un proveedor considerar la insulina humana en polvo para inhalación?	Cartney M. Mospan	02/04/2016	Revisión sistemática	Dosificación adecuada, uso y monitoreo de Afrezza®
Insulina Tecnosfera: Insulina prandial inhalada	Tracy L. Seiji MD MHS	09/12/2015	Revisión sistemática	Análisis general de las propiedades de la Insulina Tecnosfera

TÍTULO	AUTOR	FECHA	TIPO DE TRABAJO	CONCLUSIONES
Afrezza® (insulina humana) polvo para inhalación: Una revisión de la diabetes	Esther S. Kim	18/09/2015	Revisión sistemática	Tipos de aparatos de inhalación, propiedades fisicoquímicas, tolerabilidad y seguridad del polvo de inhalación
Eficacia, seguridad y aceptación de la Insulina Tecnosfera en pacientes con diabetes: Una revisión sistemática y meta-análisis	Anastassios G. Pittas	02/09/2015	Revisión sistemática y meta-análisis	Establece la eficacia, seguridad y la aceptación del paciente
Futura perspectiva de la inhalación de insulina para pacientes diabéticos: el caso de Afrezza® versus Exubera®	Moawia M. Al-Tabakha	26/06/2015	Revisión sistemática	Comparación del sistema de inhalación Afrezza® y Exubera® e investigación de las posibles causas del fracaso de Exubera al retirarse del mercado poco después de su comercialización.
Insulina inhalada: ¿un soplo de aire fresco? Una revisión de la insulina inhalada	Tricina Santos Cavaiola	03/08/2014	Revisión sistemática	Análisis de la justificación del suministro pulmonar de insulina y revisión de la seguridad y eficacia de la nueva formulación (Afrezza®)

Tabla 2. Características de los estudios incluidos en la revisión

La realización del presente trabajo ha sido autorizado por la Oficina de Investigación Responsable de la UMH con el siguiente código: TFG.AUT.DI.ARL.05.20

DISCUSIÓN

Historia de la insulina

La insulina ha sido reconocida como el agente reductor de glucosa en sangre más eficaz⁹. Hay una amplia gama de medicamentos para la terapia de insulina subcutánea, pero a pesar de ello sólo aproximadamente la mitad de los pacientes consiguen sus objetivos glucémicos. Muchos pacientes con diabetes tipo 1 (DT1) son reacios a seguir pautas posológicas que incluyan varias inyecciones diarias o terapias con bomba de infusión de insulina. Para pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) la terapia más efectiva para el control de la glucemia también es la insulina¹⁰.

Las barreras que se encuentran a la hora del uso de insulina subcutánea por parte de los pacientes son: dolor del pinchazo, ansiedad a la hora de producirse el momento de la administración del fármaco, miedo a padecer una hipoglucemia y preocupación por un posible aumento de peso debido al tratamiento. Hay evidencias que demuestran que en el momento de la prescripción hay pacientes que son reacios a empezar el tratamiento con insulina e incluso a retrasar el inicio del mismo. En un estudio realizado en pacientes con DT2, el 28% de los pacientes comentaron que no estaban dispuestos a empezar a usar insulina, el 48% comentó que sus reticencias a la terapia con insulina eran debidas a problemas que les producían en su rutina de vida (por ejemplo: complicaciones a la hora de viajar y administrar la dosis) y el 43% comentaron que tenían miedo a padecer una hipoglucemia. También pueden aparecer problemas en la piel tras las inyecciones recurrentes en la misma zona de piel como puede ser: lipodistrofia o lipohipertrofia¹¹.

La insulina se usó por primera vez en la década de 1920 y con el paso de los años se ha ido refinando hasta llegar a desarrollar análogos que se parezcan lo

máximo posible a la acción y fisiología de la insulina producida en el organismo. El control glucémico con inyecciones de insulina SC es complicado de obtener por diversos motivos: hiperglucemia postprandial (después de comer), hipoglucemia nocturna, hipoglucemia preprandial (antes de comer) con frecuencia severa e hipoglucemia debida a la acumulación de insulina.

Esta última sucede cuando la dosis de insulina de acción prolongada ya inyectada en el paciente no ha tenido el efecto esperado sobre la hiperglucemia del mismo obligando a administrar otra dosis de insulina de acción prolongada, al no haber eliminado por completo la dosis anterior en el organismo la dosis de insulina se acumula en el suero sanguíneo en unos niveles más altos de los deseados produciendo una hipoglucemia severa¹².

Como alternativa al sistema de administración SC se han investigado otras vías, como las formulaciones nasales, bucales, rectales, las conjuntivales y la inhalada. De todas ellas la que ha demostrado una buena biodisponibilidad ha sido la vía inhalada¹³. Son varias las ventajas que ofrece la inhalación pulmonar de fármacos: (i) como tratamiento local, ya que el principio activo va directamente al lugar de acción; (ii) rápido inicio de acción, puesto que el pulmón está formado por una superficie de absorción grande (~100 m²) y con una elevada vascularización; (iii) menos efectos adversos sistémicos, puesto que las dosis pueden ser mucho más elevadas (10 veces más) que las requeridas por administración oral y (iv) mayor biodisponibilidad ya que la tasa de absorción es mayor, al evitar el tracto digestivo (donde las peptidasas descomponen gran parte de la insulina) y por tanto la metabolización del “primer paso hepático”¹⁴. A pesar de las ventajas ya citadas en la vía inhalada también encontramos limitaciones como el tamaño y la velocidad de las partículas, el aclaramiento y el depósito del fármaco, la complejidad en el uso del propio dispositivo de inhalación, el cumplimiento del paciente y las enfermedades concomitantes que pueda padecer. De todas ellas el tamaño de las partículas es una de las más importantes a la hora de que la insulina llegue al pulmón profundo. Hay estudios que demuestran que la absorción se ve mejorada con un tamaño de partícula que oscile entre 1 y 3 µm de diámetro ya que si son más grande se exhalan y las partículas de diámetro de 45 µm se ingieren o depositan en las vías respiratorias

altas. La efectividad de la insulina inhalada también se ve afectada por las características individuales del paciente con respecto a su capacidad respiratoria como es el esfuerzo inspiratorio, el volumen de corriente y el flujo máximo.

Características de la vía subcutánea

Las formulaciones de insulina que tenemos disponibles en la actualidad tienen un enfoque más fisiológico para poder cubrir las necesidades de insulina basal y prandial pero las características de encendido/apagado rápido de insulina que se observan en individuos sanos que no padezcan diabetes aún no han sido posibles de imitar. Las tasas de absorción de análogos de insulina de administración SC no son lo suficientemente rápidas para satisfacer las necesidades fisiológicas. Además la duración de acción de la insulina prandial en comparación con la insulina observada aumenta el riesgo de producirse una sobredosificación por acumulación de insulina.

La administración de insulina prandial por vía pulmonar puede ser una opción atractiva frente a las limitaciones que presenta la insulina SC porque proporciona un inicio de acción muy rápido al igual que sucede con el retorno de acción a los niveles basales en comparación a la administración SC de análogos de acción rápida de insulina⁶.

Historia de la insulina inhalada

Sano-Aventis fue quien desarrolló el primer dispositivos de insulina inhalada llamado Exubera[®] (figura 1), fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA) en el 2006 y fue comercializado por Pfizer pero se retiró del mercado en el 2007⁶.

Este nuevo dispositivo se caracterizaba por un inicio de acción rápido, siendo necesaria su administración tan solo 10 minutos antes de las comidas, por el contrario el tiempo de administración de la insulina SC era de unos 30 minutos antes de ingerir alimentos. El producto estaba autorizado para adultos en ambos

tipo de diabetes para poder controlar la hiperglucemia postprandial de una forma indolora. El tratamiento con Exubera® era distinto para cada tipo de diabetes: para el tipo 1 tenían que administrarse el inhalado de formas concomitante al tratamiento de insulina de inyección SC y para los pacientes con el tipo 2 podían usar el inhalador sólo o en combinación con insulina SC o antidiabéticos orales.

El dispositivo estaba diseñado para facilitar los procesos de dispersión del polvo usando como fuente de energía la propia inhalación del paciente para aerosolizar la formulación, el problema estaba en que parte del polvo se quedaba pegado en las paredes del dispositivo haciendo que disminuyera su rendimiento. Además el aparato requería una limpieza semanal.

El hecho de que la aerosolización dependa de las capacidades pulmonares de los pacientes provocaba variabilidad interindividual con respecto a la cantidad de polvo inhalado. También el tamaño del inhalador era bastante grande y pesado (30 cm de largo y 7 cm de diámetro, con un peso de 120 g) lo que disminuyó la aceptación de los pacientes ya que no era nada cómodo para transportar ni discreto para usarlo en lugares públicos.

El fracaso de Exubera® fue producido por la baja aceptación de los pacientes posiblemente por lo grande y engorroso que era el dispositivo, el mantenimiento del mismo, las dificultades del paciente ante el uso y que las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de Exubera® no ofrecían un beneficio clínico adicional al que ya ofrecían los análogos de insulina de acción rápida de administración SC en el control de la glucemia postprandial¹⁵.



Figura 1. Exubera®



Figura 2. Afrezza®

Afrezza[®], una nueva oportunidad para la insulina inhalada

A pesar del resultado con Exubera[®] la compañía farmacéutica MannKind Corporation continuó investigando sobre esta vía de administración hasta diseñar un polvo de inhalación de insulina humana de acción rápida llamada Insulina Tecnosfera (IT) que se administra junto con un inhalador oral (Inhalador Gen2). La combinación de fármaco e inhalador forman el dispositivo Afrezza[®] (figura2) que fue aprobado para su comercialización por la FDA en julio de 2014^{16, 9}.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La IT es una insulina de acción ultrarrápida. En un estudio se comparó la concentración máxima de insulina en suero (C_{max}) de 8 unidades (U) de IT inhalada frente a 8 U de insulina Lispro SC en pacientes con DT1 y se observó que IT la alcanzaba 12-15 min después de la inhalación, mientras que Lispro alcanza la C_{max} a los 30-90 min después de haberse administrado.

El tiempo de vida media ($t_{1/2}$) para IT fue de 28-39 min usando una dosis de 4-32 U y de 145 min para la insulina SC Lispro con una dosis de 15 U.

Más tarde se les administró a sujetos sanos una dosis de 10-80 U de IT mediante el inhalador Gen2 observando que el aumento de la C_{max} y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente al tiempo (AUC) eran proporcionales a la dosis^{9, 15}.

Estos estudios nos indican que la IT alcanza la C_{max} en sangre mucho antes que la insulina SC dándole la característica de acción ultrarrápida pero también disminuye mucho más rápido su concentración en sangre al tener un $t_{1/2}$ mucho más corto que la insulina SC.

La fracción de IT que se absorbe a nivel pulmonar y pasa a la circulación sistémica se elimina por orina mientras que el porcentaje de insulina inhalada que se ingiere y pasa por el tracto gastrointestinal se elimina sin producir cambios en las heces⁹.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Afrezza® está compuesto por el principio activo que es el polvo seco de insulina humana recombinante y el excipiente fumaril diketopiperazina (FDKP) que es inerte.

Las micropartículas de la IT se forman mediante la adsorción de insulina (por fuerzas electrostáticas) en un ensamblaje inducido por las moléculas ácidas de FDKP. Esto se produce antes de la granulación para luego liofilizarlo y producir un mayor número de partículas respirables que sean capaces de alcanzar la zona del pulmón profundo (epitelio respiratorio) que tiene un pH neutro donde se absorberá y pasara a la circulación sistémica ^{9,15}.

PROPIEDADES DEL INHALADOR GEN 2

El dispositivo Gen2 es de plástico, pequeño y discreto (cabe en la palma de la mano). Es fácil de usar (requiere menos esfuerzo inspiratorio que Exubera®) y tiene disponibles 3 dosis diferentes divididas en cartuchos de diferentes colores: 4U es de color azul, 8 U de color verde y 12 U amarillas, además se debe desechar el dispositivo cada 15 días por lo tanto no requiere de mantenimiento ni de limpieza ^{13,17}.

CÁLCULO DE DOSIS

Las recomendaciones de dosificación actuales citadas por la FDA para iniciar el tratamiento con Afrezza® pueden dar lugar a confusión al cambiar la terapia de los análogos de insulina inyectada ultrarrápida (RAI) a Afrezza o viceversa ya que la conversión no es 1:1. Estudios de práctica clínica han revelado que 4 U de Afrezza tienen un comportamiento aproximado a 2,5 U de RAI, por tanto para convertir la dosis de insulina SC que el paciente se tomaba de normal a la dosis que debe administrarse de Afrezza® es multiplicarla por un factor de 1,5. Por ejemplo si un paciente tomaba 5 U de RAI antes de una comida para ajustar la

dosis a Afrezza® sería: $5U \text{ RAI} \times 1,5 = 7,5 \text{ U}$. Como el dispositivo solo tiene cartuchos con dosis de 4, 8 y 12 U redondearemos siempre a la alza, es decir, si seguimos con el ejemplo anterior el paciente deberá administrarse 7,5 U de Afrezza® o lo que es lo mismo un cartucho de 8 U o 2 cartuchos de 4 U (con sus inhalaciones correspondientes por cartucho). Al realizar la conversión es importante que los médicos tomen la dosis calculada como punto de partida ya que la terapia debe individualizarse mediante prueba y error según las necesidades del paciente, siendo probable que las dosis aumenten con el tiempo. Es importante hacer el ajuste de la dosis ya que si no se hiciera se estaría produciendo una infra dosificación, es decir, el paciente se estaría administrando una dosis insuficiente de Afrezza®, por tanto, el control glucémico no tendría lugar y se produciría una hiperglucemia postprandial.

Los pacientes deben usar el inhalador al comienzo de la comida o 10-15 min después de haberla comenzado. Se puede usar de forma intermitente para realizar una corrección rápida puntual o cuando tome una comida con elevado cantidad en carbohidratos o de manera habitual en todas las comidas.

Dependiendo del tipo de nutriente que consuma el paciente se puede necesitar una dosis de seguimiento de Afrezza® 1- 2 h después de la comida, debido a su corta duración de acción, ya que la absorción de nutrientes aún continúa en el organismo pero la actividad de Afrezza® ya ha cesado. Para saber si es necesaria esa dosis de seguimiento el paciente deberá medir sus niveles de glucosa 1 o 2 h después de la comida y si observa que los niveles aumentan procederá a administrarse esa dosis de seguimiento.

La terapia con Afrezza® es conveniente para cualquier paciente que quiera mejorar su control glucémico pero la dosificación requiere un cierto grado de ensayo y error en cada paciente de manera individual, por tanto la terapia no será exitosa si el paciente no es capaz de controlar sus niveles de glucosa cuidadosamente para aprender a optimizar su terapia¹⁷.

MANEJO DEL DISPOSITIVO

El medicamento debe conservarse en la nevera una vez abiertos los cartuchos pero también podemos guardarlos a temperatura ambiente hasta 10 días siempre y cuando la bolsa con los cartuchos no esté abierta y en el caso de que estuviera abierta un máximo de 3 días. Los cartuchos que se encuentren en nevera deberán dejarse 10 minutos antes de la inhalación a temperatura ambiente. Hay que agitar suavemente el cartucho antes de su uso, manteniendo el inhalador nivelado antes de introducir el cartucho para evitar que se derrame el polvo de inhalación que contiene cada cartucho. Después el paciente debe exhalar, colocarse el inhalador en la boca e inhalar profundamente manteniendo la respiración el tiempo que sea posible y volver a exhalar muy lentamente para evitar que salga todo el aire de golpe^{16,18}.

PROBLEMAS DE SEGURIDAD EN PACIENTES ESPECIALES

- *Pacientes que padezcan broncoespasmos agudos, enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC) o asma:*

Está contraindicado usar IT en pacientes que padezcan este tipo de enfermedades porque se observó que tras la administración del fármaco el paciente padecía broncoespasmos agudos. En un estudio que se realizó con sujetos que padecían asma se consiguió evitar esta respuesta al fármaco mediante un pretratamiento con broncodilatadores ya que si a este tipo de pacientes se le administraba directamente IT se producía una disminución moderada del volumen espiratorio forzado (VEF1) 15 min después de haberse administrado IT. Este descenso se recuperó pasados 120 min de la administración pero un porcentaje de sujetos (5 de 17) no se recuperó padeciendo broncoconstricciones, sibilancias y una exacerbación del asma. Estas condiciones revirtieron al administrarle al paciente su terapia broncodilatadora.

-Disminución de la función pulmonar:

En un estudio que se realizó con 1500 pacientes a los que se les administraba IT mostró pequeñas disminuciones en el VEF1 desde el inicio del tratamiento y durante los 3 primeros meses. Se continuó con el estudio 24 meses más para ver si la disminución en el VEF1 era progresiva pero se observó que no se producía una progresión ya que el descenso era el mismo que se había analizado a los 3 meses del tratamiento. Los efectos que produce IT en el VEF1 revierten al mes de haber cesado la administración.

-Cáncer de Pulmón:

Es importante estudiar posibles neoplasias pulmonares en los pacientes que estén en tratamiento con este fármaco debido a la administración pulmonar. En los ensayos clínicos realizados no se observó ninguna manifestación de cáncer de pulmón en pacientes con DT1 pero si se produjeron en 2 pacientes con DT2 con una exposición elevada a cigarrillos. Se dieron 2 casos de un total de 2750 pacientes, durante 1,5 años de tratamiento con Afrezza®. A los 2 años de haber realizado el estudio se informó de 2 casos adicionales con cáncer de pulmón pero que no eran fumadores. Estos 4 sujetos tiene pocos factores en común para citar alguna causalidad excepto los dos que eran fumadores. Los datos obtenidos son insuficientes para poder determinar si Afrezza® produce un efecto negativo en el tracto respiratorio o favorece la aparición de tumores pulmonares. No está contraindicado para pacientes con cáncer o antecedentes pero el médico deberá evaluar si el beneficio supera al riesgo potencial.

-Infección del tracto respiratorio superior (URI):

Se llevó a cabo un estudio con 20 pacientes que padecían una URI (ejemplo: resfriado común). Se evaluó a los sujetos durante la infección y luego nuevamente tras la infección.

El resultado fue que ni la exposición (AUC) ni la tasa de absorción fueron significativamente alteradas por la infección que padecían los sujetos.

Puede requerirse el ajuste de dosis de insulina durante el tratamiento de la URI como sucede con cualquier tipo de insulina. No se analizó la tos durante una URI ni el efecto que puede hacer Afrezza®⁶.

-Fumadores:

No se recomienda el uso de Afrezza en pacientes fumadores o que hayan dejado de fumar en los últimos 6 meses. Esta recomendación está basada en los resultados de las contraindicaciones ya mencionadas

REACCIONES ADVERSAS

La reacción adversa asociada a Afrezza® que se produce con mayor frecuencia es la tos, normalmente es leve y se produce al inicio del tratamiento y poco a poco va disminuyendo hasta desaparecer pero en algunos pacientes puede ser más pronunciada obligándoles incluso a abandonar el tratamiento. Puede producir hipoglucemias pero con menor frecuencia que en insulinas SC, una pequeña disminución del VEF1 que se corrige con la interrupción del tratamiento, dolor de garganta o irritación. Hay pacientes que experimentan una pequeña pérdida de peso en comparación a pacientes que toman insulina SC ^{6,16}.

RECOMENDACIONES ANTES DE TOMAR AFREZZA®

Antes de comenzar el tratamiento con Afrezza® es importante revisar el historial médico del paciente, realizarle un examen físico y una prueba de volumen espiratorio forzado (VEF1) para detectar posibles problemas pulmonares que tenga el paciente como puede ser asma o EPOC o que sea fumador, en cuyos casos no sería adecuado el fármaco para ese tipo de pacientes.

La función pulmonar debe evaluarse a los 6 meses del tratamiento y de manera anual incluso con ausencia de síntomas pulmonares ^{6,17}.

La necesidad de tener que realizar inhalaciones múltiples, los grupos de pacientes excluidos para este tipo de fármaco y el coste pueden ser limitaciones importantes para el uso de Afrezza® como tratamiento en pacientes diabéticos¹⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. MedlinePlus®: Información de salud para usted [Internet] Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [consultado 10 de marzo 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/diabetes.html>
2. Cohrs, C. M., Panzer, J. K., Drotar, D. M., Enos, S. J., Kipke, N., Chen, C., Bozsak, R., Schöniger, E., Eehalt, F., Distler, M., Brennand, A., Bornstein, S. R., Weitz, J., Solimena, M., & Speier, S. (2020). Dysfunction of Persisting β Cells Is a Key Feature of Early Type 2 Diabetes Pathogenesis. *Cell Reports*, 31(1). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.03.033>
3. News Medical Life Sciences®: [Internet] News-Medical.net - Un sitio de AZoNetwork Propiedad y operado por AZoNetwork, © 2000-2020); [consultado 10 de marzo 2020]. Disponible en: <https://www.news-medical.net/health/Insulins-role-in-the-human-body.aspx>
4. Colegios, C. G. D. E., Farmacéuticos, O. D. E., & la, L. A. S. (2013). Salida 909/13.
5. Gomez-peralta, F., Javier, F., San, E., Menéndez, E., Mata, M., Carlos, J., García, F., Ezkurra, P., Ávila, L., Antonio, J., Pérez, F., Artola, S., Álvarez-guisasola, F., & Rica, I. (2018). *Endocrinología , Diabetes y Nutrición Recomendaciones de la Sociedad Espa ña* . 65(10).
6. Menéndez Torre, E., Lafita Tejedor, J., Artola Menéndez, S., Millán Núñezficortés, J., Alonso García, Á., Puig Domingo, M., García Solans, J. R., Álvarez Guisasola, F., García Alegría, J., Mediavilla Bravo, J., Miranda Fernández-Santos, C., & Romero González, R. (2010). Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Avances En Diabetología*, 26(5), 331–338. [https://doi.org/10.1016/S1134-3230\(10\)65006-5](https://doi.org/10.1016/S1134-3230(10)65006-5)

7. Heinemann, L., & Parkin, C. G. (2018). Rethinking the viability and utility of inhaled insulin in clinical practice. *Journal of Diabetes Research*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4568903>
8. USJD: Hospital Barcelona Sant Joan de Déu [Internet]. n.d. Centro para la innovación de la diabetes infantil San Joan de Déu; [consultado 14 de marzo 2020]. Disponible en: <https://diabetes.sjdhospitalbarcelona.org/es/diabetes-tipo-1/consejos/importancia-cambiar-diariamente-zona-donde-administrar-insulina>
9. Kim, E. S., & Plosker, G. L. (2015). AFREZZA® (insulin human) Inhalation Powder: A Review in Diabetes Mellitus. *Drugs*, 75(14), 1679–1686. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0472-0>
10. Pittas, A. G., Westcott, G. P., & Balk, E. M. (2015). Efficacy, safety, and patient acceptability of Technosphere inhaled insulin for people with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 3(11), 886–894. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00280-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00280-6)
11. Santos Cavaiola, T., & Edelman, S. (2014). Inhaled insulin: A breath of fresh air? a review of inhaled insulin. *Clinical Therapeutics*, 36(8), 1275–1289. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.06.025>
12. Bell, D. S. H. (2018). Finally, after 56 years of type 1 diabetes: a regimen that works. *Postgraduate Medicine*, 130(4), 409–410. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1472509>
13. Setji, T. L., Hong, B. D., & Feinglos, M. N. (2016). Technosphere insulin: Inhaled prandial insulin. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 16(1), 111–117. <https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1121230>

14. Yeung, S., Traini, D., Lewis, D., & Young, P. M. (2018). Dosing challenges in respiratory therapies. *International Journal of Pharmaceutics*, 548(1), 659–671. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.007>

15. Al-Tabakha, M. M. (2015). Future prospect of insulin inhalation for diabetic patients: The case of Afrezza versus Exubera. *Journal of Controlled Release*, 215, 25–38. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.07.025>

16. Mospan, C. M., Leonard, C., & Alley, K. (2016). When should a provider consider insulin human inhalation powder? *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 29(5), 16–18. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000482307.71186.01>

17. Pettus, J., Santos Cavaola, T., & Edelman, S. V. (2018). Recommendations for initiating use of afrezza inhaled insulin in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 20(6), 448–451. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0463>

18. Muchmore, D. B. (2017). The Need for Faster Insulin: Problem Solved? *Journal of Diabetes Science and Technology*, 11(1), 157–159. <https://doi.org/10.1177/1932296816677577>