

Test respiratorio para la detección de resistencia a insulina

Informe de síntesis de tecnología emergente

Breath test to detect insulin resistance. *Executive abstract*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS AETSA 2007/02-09

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Test respiratorio para la detección de resistencia a insulina

Informe de síntesis de tecnología
emergente

Breath test to detect insulin
resistance. *Executive abstract*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS AETSA 2007/02-09

Ruiz Aragón, Jesús

Test respiratorio para la detección de resistencia a insulina.
Jesús Ruiz-Aragón, Román Villegas Portero — Sevilla:
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de
Andalucía, 2010.

29 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e
investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social. Serie:
Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Resistencia a la insulina / diagnóstico 2. Pruebas
respiratorias / métodos I. Villegas Portero, Román
II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad y Política Social.
IV. España. Ministerio de Ciencia y Tecnología

Autores: Jesús Ruiz-Aragón, Román Villegas Portero

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio RENTA SEVILLA. 2ª planta

41020 Sevilla

España – Spain

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

ISBN: 978-84-96990-58-6

NIPO: 477-10-024-9

Depósito Legal: SE-6242-2010

Imprime: Artes Gráficas SERVIGRAF, S.L.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Test respiratorio para la detección de resistencia a insulina

Informe de síntesis de tecnología
emergente

Breath test to detect insulin
resistance. *Executive abstract*

Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Índice de Tablas y Figuras.....	7
Puntos clave.....	9
Executive abstract.....	13
Objetivos.....	15
Metodología.....	17
Descripción de la tecnología.....	19
Características clínicas.....	21
Resultados.....	23
Aspectos económicos.....	25
Referencias bibliográficas.....	27
Anexo1. Estrategia de búsqueda.....	29

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. Valoración de las calidad de los artículos de estudios de pruebas diagnósticas seleccionados	29
--	----

Puntos clave

- La resistencia o sensibilidad disminuida a la insulina constituye un factor predisponente para el desarrollo de diabetes tipo 2, por lo que la detección precoz en individuos de alto riesgo podría ser importante.
- Los tests de aliento son pruebas cómodas, baratas y no invasivas, que pueden ser utilizadas en cualquier lugar, sin depender de un laboratorio ni de instrumentación adicional.
- La tecnología evaluada es una “prueba de aliento” (Diatest®) para detectar la resistencia a insulina en pacientes con riesgo de desarrollar diabetes. El dispositivo ha sido comercializado en 2004 en Canadá y en Europa todavía no ha sido aprobado.
- Sólo se ha localizado un estudio primario, con diseño transversal para pruebas diagnósticas y con una calidad moderada-alta. Sin embargo los resultados se limitan a la reproducibilidad y a la exactitud, no ofreciendo resultados de efectividad clínica.
- Se observó que existía una buena correlación lineal entre el resultado del “test de aliento” y el método de referencia estándar para la determinación de resistencia a la insulina.
- No se han detectado problemas con el uso de esta tecnología ni reacciones adversas.

Executive abstract

Title: Breath test to detect insulin resistance.

Authors: Jesús Ruiz-Aragón, Román Villegas Portero.

Key points

- Resistance or reduced sensitivity to insulin constitutes a predisposing factor for the development of type 2 diabetes, which is why the early detection in individuals at high risk could be important.
- Breath tests are comfortable, cheap and non-invasive tests, that can be used anywhere, without depending on a laboratory or additional instrumentation.
- The assessed technology is a “breath test” (Diatest®) to detect resistance to insulin in patients with a risk of developing diabetes. The device has been marketed in 2004 in Canada and in Europe, and it has yet to be approved.
- Only one primary study was found. This study had a transverse design for diagnostic tests and had a moderate to high quality. Nevertheless the results were limited to reproducibility and accuracy, and did not include clinical effectiveness.
- A good linear correlation existed between the “breath test” and the standard reference method for the determination of insulin resistance.
- No problems or adverse reactions have been detected with the use of this technology.
- An observational study is currently underway that is continuing to evaluate the new method versus the reference method.
- To date, works that describe economic studies have not been found.

Objetivos

- Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:
- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Elaborar recomendaciones dirigidas a los diferentes niveles de decisión del Sistema Sanitario.

En este caso, los objetivos específicos se centran en valorar la eficacia y seguridad de un nuevo “test de aliento” que detecta precozmente la resistencia a insulina en individuos con alto riesgo para desarrollar diabetes.

Metodología

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud

La búsqueda se centró en localizar ensayos clínicos aleatorizados y estudios de pruebas diagnósticas, y las bases de datos usadas fueron: MedLine, EMBASE y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se buscó en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drug Administration (FDA), la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), la Red Europea de Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan) y el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov>).

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

Se realizó un análisis crítico utilizando la escala de Jadad y CASP (Critical Appraisal Skills Programme).

Descripción de la tecnología

La resistencia a insulina es uno de los síntomas que forman parte del llamado “síndrome metabólico” o pre-diabetes, junto con la obesidad, elevación de triglicéridos, tensión arterial y glucemia. Se define como la sensibilidad disminuida de los tejidos hacia la insulina, por lo que el páncreas, para compensar, produce más insulina. Se presenta en individuos con alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y otras dolencias. Esta resistencia podría detectarse con antelación, retrasando el riesgo de desarrollar diabetes ^{1,2}.

Las pruebas respiratorias, llamadas también “tests de aliento”, están basadas en la medida de gases en aire espirado y constituyen una alternativa al estudio de las alteraciones metabólicas, ya que son técnicas cómodas para el paciente y el médico, no son invasivas y se realizan de forma rápida ^{3,4}.

Nombre de la tecnología

Test respiratorio para la detección de resistencia a insulina.

Descripción

Es una prueba no invasiva consistente en un “test de aliento” para la determinación respiratoria de la resistencia a insulina en pacientes con síndrome metabólico o alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

La técnica se basa en la medida de $^{13}\text{CO}_2$ en la respiración, después de la administración oral de sustratos no radiactivos marcados con carbono-13.

Se debe ayunar 8 horas antes de realizar el test. Primero el individuo realiza una exhalación normal que se recoge en un tubo colector. A continuación ingiere la bebida que contiene glucosa marcada con carbono-13, y tras 90 minutos, vuelve a exhalar en otro tubo colector. Finalmente los dos tubos con las muestras respiratorias son enviados al laboratorio y son analizadas por espectrometría de masas, o bien pueden ser analizadas a nivel ambulatorio mediante un instrumento portátil ambulatorio (*point of care*) de espectroscopia infrarroja ^{4,5}.

Estado de desarrollo de la tecnología

Se encuentra comercializado el “test de aliento” Diatest® (lab. Isotechnika Diagnostics). El analizador portátil de muestras respiratorias (Isomax®), mediante espectroscopia infrarroja, también lo presenta la misma casa comercial y es válido para analizar otras pruebas respiratorias, como el test de aliento para la detección de *Helicobacter pylori* ⁶.

Difusión

Solamente está comercializado en Canadá. El producto aún no está disponible en Australia, EEUU ni Europa.

Tecnologías alternativas

El método de referencia (*gold standard*) utilizado es el llamado “test hiperinsulinémico-euglicémico” de resistencia a insulina. Esta prueba cuantifica la sensibilidad de las células beta del páncreas a la glucosa (técnica hiperglicémica) y la sensibilidad de los tejidos a la insulina (técnica insulina euglicémica). El método es caro y complejo, por lo que no se utiliza de forma rutinaria. Utiliza varios parámetros, como la medición de insulinemia, glucemia y triglicéridos, y la determinación de otros factores de riesgo que determinan la posible resistencia a insulina. Incluye los modelos HOMA (*Homeostasis Model Assessment*), un modelo matemático que relaciona todos los parámetros descritos junto con el índice de masa corporal, presencia de diabetes gestacional o antecedentes familiares de diabetes, y QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*). Este procedimiento dura unas 2 horas y es incómodo y molesto para el paciente, ya que a éste se le toman dos vías venosas para la determinación de glucosa e insulina.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Diagnóstico

Ámbito de aplicación de la tecnología

Ambulatorio

Indicaciones

Diagnóstico ambulatorio mediante prueba respiratoria de la resistencia a insulina en pacientes con síndrome metabólico o riesgo de desarrollar diabetes.

Número de pacientes

DM tipo 1:

Las estimaciones nacionales existentes apuntan a una incidencia de 11 a 15 casos por 100.000 personas y año en la población menor de 15 años. En Andalucía disponemos de los datos de Málaga, que reflejan una tasa de incidencia de 16,3 casos por 100.000 personas y año, con un incremento anual de 3,8%. La prevalencia estimada en Andalucía es 15.000 pacientes.

DM tipo 2:

Una aproximación de su incidencia se ha obtenido a partir de estudios realizados en Vizcaya, Madrid y Barcelona, que sitúan la incidencia anual de DM tipo 2 en España entre 60 y 150 casos nuevos por 100.000 habitantes[□].

Resultados

Precisión y reproducibilidad de la técnica

Se han localizado dos informes de Agencias de Evaluación de Tecnología Sanitaria^{7,8}, un estudio de evaluación de pruebas diagnósticas⁵ y otro trabajo que utiliza la prueba diagnóstica para determinar la resistencia a la insulina⁹.

El estudio seleccionado era un estudio transversal de pruebas diagnósticas con una calidad moderada-alta: utiliza el *Gold Standard* adecuado y a todos los pacientes se les realiza la prueba diagnóstica nueva y la de referencia. Se describieron correctamente los métodos de realización de ambas pruebas y éstas se realizaron en un intervalo corto de tiempo entre ellas. Están definidos los criterios de selección de los pacientes, y éstos se dividen en tres grupos, pero la población no está totalmente representada y el número de pacientes fue muy pequeño.

Limitaciones y desventajas

La prueba tarda un total 90 minutos en realizarse, ya que requiere dos exhalaciones. Las muestras hay que enviarlas al laboratorio para su análisis por espectrometría de masas si no tiene, a nivel ambulatorio, un aparato de espectroscopia infrarroja.

Efectividad clínica

No se han localizado datos de efectividad clínica. Los dos informes de Agencias de Tecnología Sanitaria^{7,8} evalúan el mismo estudio. Este único artículo publicado⁵, es un estudio de pruebas diagnósticas, que compara la medición con el “test de aliento” frente al método de referencia. Este trabajo incluye a 26 adultos: 10 no obesos, 7 obesos y 9 diabéticos tipo 2. Los resultados más significativos han sido los siguientes:

- Existió una buena correlación lineal entre el test respiratorio (Diatest®) y el test hiperinsulinémico para todos los pacientes ($r=0,69$, $p<0,0001$).

- La correlación lineal entre el índice QUICKI y Diatest® fue alta ($r=0,73$, $p<0,001$), y menor para el índice HOMA ($r=0,51$).
- Al determinar la resistencia a la insulina con el test rápido (Diatest®) existieron diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes ensayados ($p=0,0003$).
- Se observaba una estrecha relación entre el peso, índice de masa corporal y el test respiratorio.

El otro estudio localizado⁹ no fue incluido, ya que utiliza esta técnica en un trabajo que analiza el estilo de vida sedentario y el riesgo cardiovascular en jóvenes, pero no compara la técnica con otra de referencia.

Riegos y Seguridad

No se han descrito reacciones adversas o problemas en los pacientes al usar el test, ya que es una prueba relativamente cómoda.

Estudios en marcha

Actualmente existe un estudio observacional de evaluación de pruebas diagnósticas en Telaviv, realizándose en el “*Sourasky Medical Center*”, que comenzó a reclutar pacientes en diciembre de 2005, y que compara el “test respiratorio de glucosa-c13” frente al índice HOMA.

Aspectos económicos

No se han descrito estudios económicos hasta la fecha. El test comercializado tiene un precio similar a otros “test de aliento” como el diagnóstico de *Helicobacter pylori* que cuesta 60-80 \$ canadienses⁷.

El analizador de infrarrojos portátil, que se usa para ambas determinaciones, tiene un precio aproximado de 20.000 \$ canadienses (precios de septiembre de 2004).

Referencias

1. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of aged-relate diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 3574-78.
2. Martín BC, Warran JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type II diabetes mellitus: results of 25 year follow-up study. *Lancet* 1992; 340: 925-9.
3. Clapperton AT, Coward WA, Bluck LJ. Measurement of insulin sensitivity indices using ¹³c-glucose and gas chromatography/combustión/isotope ratio mass spectrometry. *Rapid Commum Mass Spectrom.* 2002; 16: 2009-14.
4. Bloomgarden ZT. Third annual world congress on the insulin resístanse síndrome. Mediators, antecedents and measurement. *Diabetes Care* 2006; 7: 1700-6.
5. Lewanczuk RZ, Paty BW, Toth EL: Comparison of the [¹³C]glucose breath test to the hyperinsulinemic-euglycemic clamp when determining insulin resistance. *Diabetes Care* 2004;27:441– 447.
6. Yatscoff RW, Foster RT, Aspeslet LJ, Lewanczuk R. ¹³C glucose breath test for the diagnosis of diabetic indications and monitoring glycemic control. 2006. Canadian Patents Database [serial online] 2006 [consultado en abril de 2007]. URL: www.patents1.ic.gc.ca/details?patent_number=2331812
7. Parrela A, Hiller J, Mundy L. DiatestTM: point of care tests for detection of insulin resístanse in patients at risk of type 2 diabetes. National Horizon Scanning Unit Horizon scanning prioritising summary [serial online] 2005: 10(3) septiembre [consultado en abril de 2007]. URL: www.horizonscanning.gov.au.
8. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Breah test for detection of insulin resistance (DiatestTM). Emerging Technology List [serial online] 2006: 26 [consultado en abril de 2007]. URL: www.ccohta.ca
9. McGavock JM, Anderson TJ, Lewanczuk RZ. Sedentary lifestyle and antecedents of cardiovascular disease in young adults. *AJH* 2006; 19: 701-7.

Anexo1. Estrategia de búsqueda

Estrategia Medline “Test Aliento” (15/03/07)

Interface Pubmed

- #1. Hyperinsulinism [Mesh]
- #2. Insulin Resistance [Mesh]
- #3. #1 OR #2
- #4. Breath tests [Mesh]
- #5. #3 AND #4
- #6. “¹³c glucose” OR “¹³co2” OR “breath* test*”
Field: Title/abstract
- #7. “hyperinsulinemic-euglycemic clamp” OR
“insulin resistance” OR “insulin sensitivity”
Field: Title/abstract
- #8. #6 AND #7
- #9. #5 OR #8

Estrategia Embase “Test Aliento” (16/03/07)

Interface Embase

- #1. ‘insulin resistance’/exp AND [embase]/lim AND
[2000-2007]/py
- #2. ‘hyperinsulinism’/exp AND [embase]/lim AND
[2000-2007]/py
- #3. #1 OR #2
- #4. ‘breath analysis’/exp AND [embase]/lim AND
[2000-2007]/py
- #5. #3 AND #4
- #6. ‘¹³c glucose’:ab,ti OR ‘¹³co2’:ab,ti OR ‘breath
test’:ab,ti AND [2000-2007]/py
- #7. ‘hyperinsulinemic-euglycemic clamp’:ab,ti
OR ‘insulin resistance’:ab,ti OR ‘insulin
sensitivity’:ab,ti AND [2000-2007]/py
- #8. #6 AND #7
- #9. #5 OR #8

Tabla 1. Valoración de la calidad de los artículos de estudios de pruebas diagnósticas seleccionados										
Artículo	Pacientes		Prueba ensayada				Resultados			
	Pacientes representativos	Criterios selección descritos	Gold Standard adecuado	Tiempo corto entre pruebas	A todos los pacientes el mismo Gold Standard	Descripción nueva prueba	Interpretación Gold Standard a ciegas	Nueva prueba mismos datos que en la práctica	Se recogieron resultados no interpretables	Explicación pérdidas
Lewanczuk 2004	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No descrito	Sí	No	No



9 788496 199058

Precio: 10 €