

Eficacia de la insulina de administración oral/bucal en el tratamiento de la diabetes mellitus

Informe de síntesis de tecnología emergente

Efficacy of oral/buccal insulin in the treatment of diabetes mellitus.
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS AETSA 2007 / 02 - 16

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Eficacia de la insulina de administración oral/bucal en el tratamiento de la diabetes mellitus

Informe de síntesis de
tecnología emergente

Efficacy of oral/buccal insulin
in the treatment of diabetes
mellitus. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2007 / 02 - 16

Herrador Ortiz, Zaida

Eficacia de la insulina de administración oral/bucal en el tratamiento de la diabetes mellitus. Informe de síntesis de tecnología emergente. Zaida Herrador Ortiz, Aurora Llanos Méndez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010.

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

1. Diabetes mellitus / farmacoterapia 2. Insulina ; administración y dosis I. Llanos Méndez, Aurora. II Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. IV. España. Ministerio de Ciencia e Innovación

Autores: Zaida Herrador Ortiz y Aurora Llanos Méndez

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, Política Social e Igualdad, 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

Edita:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio RENTA SEVILLA. 2ª planta

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-96990-68-5

NIPO: 477-10-005-5

Depósito Legal: J162-2011

Diseño y Producción: Trama Gestión, S.L.

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

Eficacia de la insulina de administración oral/bucal en el tratamiento de la diabetes mellitus

Informe de síntesis de
tecnología emergente

Efficacy of oral/buccal insulin
in the treatment of diabetes
mellitus. *Executive summary*

Conflicto de interés

Las autoras 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	11
Puntos claves	15
Executive summary	17
Descripción de la tecnología	19
Características clínicas	27
Justificación y objetivos	29
Metodología	31
Resultados	33
Riesgos y seguridad	43
Estudios en marcha	45
Aspectos económicos	47
Discusión	49
Referencias	53
Anexo 1. Estrategias documentales	57
Anexo 2. Selección de artículos originales	65

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1.	Tipos de insulina de administración oral/bucal	22
Tabla 2.	Descripción de la población y de la intervención	36
Tabla 3.	Calidad de los estudios incluidos en la revisión	37
Tabla 4.	Valoración de la calidad de los ensayos clínicos	39
Tabla 5.	Resultados de los ensayos clínicos seleccionados	41

Abreviaturas

ADOs:	Antidiabéticos orales.
AUC:	Área de glucosa media bajo la curva.
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention.
DCCT:	Diabetes Control and Complications Trial.
DPT-1:	Diabetes Prevention Trial-1.
DM:	Diabetes Mellitus.
DM1:	Diabetes Mellitus tipo 1.
DM2:	Diabetes Mellitus tipo 2.
ECAs:	Ensayos clínicos aleatorizados.
EMA:	European Medicines Agency.
FDA:	Food and Drug Administration.
GIR-AUC:	Área de infusión media de glucosa bajo la curva.
HbA1c:	Hemoglobina glucosilada.
HIM2:	hexyl-insulin monoconjugate 2.
Insulina SC:	Insulina subcutánea.
NPH:	Neutral Protamine Hagedom.
PPG:	Glucosa postprandial.
RS:	Revisión sistemática.
UI:	Unidades de Insulina.
UKPDS:	United Kingdom Prospective Study

Puntos claves

1. La insulina en cápsula, pastilla o spray oral se plantea como tratamiento alternativo a la insulina rápida de administración subcutánea de manera limitada ya que, en el estado de desarrollo en el que se encuentra actualmente esta tecnología, no se considera sustituta del tratamiento estándar, sino complemento capaz de disminuir el número de dosis requeridas de insulina inyectada.
2. En el momento actual varias empresas farmacéuticas están desarrollando un número elevado de presentaciones de insulina de administración oral/bucal. Dos de los tres ensayos seleccionados prueban la eficacia de una insulina de administración bucal en spray, mientras el tercero evalúa una insulina de administración oral.
3. Los ensayos clínicos recuperados están en fase II y presentan problemas metodológicos, tanto de validez interna como externa. Uno de los aspectos a considerar es el número reducido de participantes y los criterios de selección estrictos establecidos, no representando la totalidad de pacientes sometidos a tratamiento con insulina.
4. Los resultados para el uso pandrial de la insulina de administración oral/bucal fueron favorables, con resultados equivalentes o superiores a la insulina inyectada, obteniendo una disminución más rápida de la glucemia postpandrial frente al tratamiento estándar y un pico más rápido y corto de insulinemia.
5. Actualmente no existen ensayos clínicos de larga duración que demuestren la seguridad y eficacia de la insulina oral/bucal. Serían necesarios estudios con mayor periodo de seguimiento para evaluar los posibles efectos secundarios.
6. No se ha identificado ninguna publicación que haga referencia al coste-efectividad de estas nuevas presentaciones en comparación con los tratamientos habituales. Habría que tener en cuenta que se necesita mayor cantidad de insulina de administración oral/bucal que de insulina subcutánea para obtener los mismos efectos, por lo que los costes podrían ser mayores.

Executive summary

Title: Efficacy of oral/buccal insulin in the treatment of diabetes mellitus.

Authors: Zaida Herrador, Aurora Llanos

1. Given the current state of development of insulin in capsule, tablet or oral spray formulations, these treatments are not proposed as substitutes for the rapid-acting subcutaneous insulin. However, the new delivery may reduce the number of required doses of injected insulin.
2. Currently there are several pharmaceutical companies developing a large number of presentations of oral/buccal insulin. Two of the three selected clinical trials evaluated the efficacy of a buccal spray insulin formulation, while the third assessed an oral insulin.
3. The phase II clinical trial identified had methodological problems, in both internal and external validity. Aspects to be considered are the small number of participants and the strict selection criteria established, which do not represent all patients submitted to insulin treatment.
4. Oral/buccal insulin gives similar or better results than injected insulin. The new treatment produced a greater and early reduction in post-prandial blood glucose compared to standard treatment, as well as a faster and shorter maximum insulin concentration.
5. There are currently no long term clinical trials that demonstrate the safety and effectiveness of oral/buccal insulin. Studies of longer follow-up periods are required to evaluate long-term side effects.
6. No cost-effectiveness publication has been identified. An important observation is that oral/buccal formulations require more total insulin per dose compared to injected insulin. This data suggest that may increase costs associated with insulin therapy.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Insulina de administración oral/bucal.

- Insulina de administración oral: HIM2®, IN-105®, Capsulin IR®, VIAtab®, Interinsulin®, Microgix®, Nobex oral therapy®, AI-401®, Oral HDV®, Macrulin®, otras.
- Insulina de administración bucal: Oralin® u Oral-lyn®.

Descripción de la tecnología

Desde que la insulina se comenzara a usar en la clínica en los años 20 del siglo pasado, numerosos avances han conseguido mejorar la calidad de vida y el control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2). A pesar de estas mejoras, la búsqueda de formulaciones que reproduzcan lo máximo posible el perfil fisiológico de la insulina nativa y que puedan ser empleadas de forma no invasiva sigue siendo prioritaria para la investigación biomédica.

Insulina de administración oral

La formulación de insulina en cápsula o pastilla tiene por finalidad el paso directo de la insulina a la circulación portal, de manera similar a la insulina natural secretada por el páncreas^{1,2}. La insulina nativa tiene una vida media de unos 20 minutos y un peso molecular de 5900, lo que hace que no pueda ser absorbida por sí sola por la mucosa gastrointestinal, siendo degradada por las enzimas proteolíticas. El gradiente de insulina portal-periférica es fundamental para el proceso de homeostasis, por ello, la insulina de administración oral podría conseguir un gradiente más similar al de los pacientes sin diabetes que otras presentaciones de insulina, disminuyendo los eventos hipoglucémicos indeseables^{1,3}.

Inicialmente la formulación oral de la insulina se enfrenta a varios retos fundamentales^{2,4}:

- Requiere un sistema protector sofisticado frente a los ácidos gástricos y las proteasas del tracto gastrointestinal superior.
- Son necesarios potenciadores y/o bioadhesivos para aumentar el tiempo de contacto con la mucosa gástrica y mejorar su paso a través de la mucosa intestinal.
- Se requiere promover la estabilidad de la molécula a través de conjugados.

Durante años, la adversa biodisponibilidad de la insulina oral, debida fundamentalmente a los retos expuestos, ha limitado el desarrollo de la formulación oral. En los últimos años varias empresas farmacéuticas han comenzado a investigar el modo de solventar estos problemas a través del desarrollo de diversos mecanismos. Algunos de ellos se citan a continuación^{5,6}:

- Encapsulamiento de la insulina, capacitándola para que resista la degradación estomacal y promoviendo su absorción intestinal (ej: fórmula Axxess™).
- Uso asociado de hidrogeles que faciliten su permeabilidad al modificar la liposolubilidad de la presentación.
- Sistema de microemulsión, en el que la insulina y la aprotinina están incluidas en la fase acuosa mientras que la fase lipídica incluye colesterol y lecitina, ácidos grasos no esterificados capaces de mejorar su paso al organismo a través del intestino.
- Utilización de vitamina B12, que se une al transportador específico facilitando el paso del fármaco.
- Modificación de péptidos, proteínas y pequeñas moléculas orgánicas mediante el acoplamiento de uno o más oligómeros anfífilicos (ej: fórmula Bidel VIAdel™).
- Uso de compuestos químicos sintéticos, conocidos como agentes de la entrega o “portadores”. Estas moléculas facilitan o permiten el transporte de las macromoléculas terapéuticas a través de las membranas biológicas (ej: fórmula Eligen™, derivados químicos de polietilenglicol, etc.).
- Uso de insulina humana recombinante para terapia de tolerancia oral.

Orientada a la prevención de la enfermedad, no al tratamiento.

Algunas de las formulaciones en investigación están pensadas para su administración sublingual, aunque la bibliografía identificada al respecto es escasa. La farmacocinética de esta presentación sería similar a la de la insulina de administración bucal, por pasar directamente al torrente sanguíneo.

La insulina HIM2® y la IN-105® parecen ser las que presentan un estado mayor de desarrollo. Las empresas farmacéuticas encargadas de ambas preparaciones llegaron a un acuerdo en 2004 para trabajar juntas en el diseño de una presentación oral conjunta.

Las dosis necesarias para el control metabólico están aún por determinar, así como el número de tomas diarias requeridas. En principio ninguna de las presentaciones comentadas se plantea como alternativa a la insulina inyectada o los antidiabéticos orales (ADOs), sino como complemento para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM).

Insulina de administración bucal

Oralin® es una formulación en aerosol de insulina recombinante humana de acción rápida y potenciadores de la absorción, que se pulveriza con un atomizador directamente en el interior de las mejillas a través del sistema RapidMist™, desarrollado por la misma empresa farmacéutica. Se absorbe a través de la mucosa de las mejillas, desde donde pasa al torrente circulatorio sin alcanzar el aparato respiratorio. La alta vascularización de las mejillas facilita el paso de la insulina al torrente circulatorio a través de un área de 100-200 cm², favoreciendo una rápida absorción con una corta duración de su acción, lo que la hace apropiada para su uso antes de las comidas. El sistema de pulverización RapidMist™ permite una administración con mayor precisión y el control de la dosificación de la misma^{7,8}.

El problema en la biodisponibilidad de la insulina bucal radica en la resistencia a su paso por el aclaramiento salivar y la impermeabilidad del epitelio⁴.

La insulina bucal tampoco se plantea a corto plazo como sustituta de la insulina inyectada y las cargas necesarias para el control metabólico postprandial están por determinar.

En la Tabla 1 se muestra un resumen de las distintas presentaciones de insulina de administración oral y bucal identificadas.

Tabla 1: Tipos de insulina de administración oral/bucal			
Nombre	Empresa farmacéutica	Tecnología asociada	Estado investigación
<i>Oral</i>			
IN-105	Biocon, Ltd/Nobex	Polímeros en forma de cápsula	Fase II
Sin determinar	Emisphere Technologies	Fórmula Eligen™	Detenida tras fase IIa
Capsulin IR	Diabetology, Ltd.	Fórmula Axcess	Fase II
Macrulin	Provalis	Microemulsión	Desconocido
VIAtab	Biodel, Inc	Fórmula Biodel VIAdel™	Fase I
AI-401	EliLilly/Autoimmune, Inc	Insulina humana recombinante	Fase I-II
HIM2	Nobex	Derivado del polietilenglicol como agente portador	Fase II
<i>Bucal</i>			
Oralin/Oral-lyn	GenereX	RapidMist	Fase II-III

Estado de desarrollo de la tecnología

La presentación bucal de la insulina (Oral-lyn® u Oralin®) está disponible en el mercado en varios países y fue aprobada para su comercialización en India en Octubre de 2007, tanto para el tratamiento de la DM1 como DM2. En varios países se están llevando a cabo ensayos clínicos en fase III con la insulina bucal. En principio, su indicación está limitada a su uso como insulina postprandial, no sustituyendo al tratamiento con ADOs o con insulina inyectada, pero sí disminuyendo las dosis requeridas de insulina inyectada. Oralin® tiene prevista su comercialización en EE.UU. y Europa en 2010, una vez sea aprobada por la FDA^{7,8}. El resto de presentaciones de insulina de administración bucal u oral aún no se han comercializado ni han sido aprobadas por la FDA y/o Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Las distintas presentaciones orales que se están desarrollando en la actualidad están siendo utilizadas y evaluadas a través de ensayos clínicos que se encuentran en fase I o fase II.

Difusión

El uso de insulina oral/bucal es innovador y puede tener impacto en la calidad de vida de un gran número de personas debido a la alta y creciente prevalencia de la DM. Dada las ventajas en administración y calidad de vida que supondría una presentación de insulina no invasiva que sea efectiva y las mejoras en el cumplimiento de la preinscripción médica en pacientes con DM, la difusión de esta tecnología se espera sea amplia y rápida, tanto a nivel intra como extrahospitalario.

Se desconoce la difusión real de la insulina de administración bucal en los países en los que ya está siendo comercializada, así como las indicaciones que se están siguiendo. En España no se tiene información que estime el impacto de la difusión de esta nueva presentación de la insulina.

Tecnologías alternativas

Tecnologías en uso

Insulinas nativas. La insulina es un polipéptido formado por 51 residuos de aminoácidos que se segrega en las células β en los islotes de Langerhans del páncreas existente en el hombre y en algunas especies animales en condiciones naturales. Las insulinas animales que se han empleado para el tratamiento de la DM son bovinas o porcinas, mientras que las humanas pueden ser semisintéticas o desarrolladas a partir de ingeniería genética. Las insulinas animales pueden ser rápidas, lentas, ultralentas o intermedias (NPH). El comienzo de acción varía desde los 30 minutos de la rápida a las 3-4 horas de la ultralenta. La NPH tiene una duración de acción de 14 horas y un pico en su concentración plasmática a las 4-6 horas de su administración. La insulina convencional de acción intermedia se usa normalmente dos veces al día, antes del desayuno y la cena.

Los **análogos de la insulina** difieren de la insulina humana en la localización de los aminoácidos y el contenido en los mismos. La finalidad de estas modificaciones en la estructura original es la mejora en la rapidez de la absorción del medicamento tras la inyección, con vistas a controlar la hiperglucemia postprandial sin desarrollar eventos hipoglucémicos. Los análogos de la insulina suelen clasificarse según su tiempo de acción como análogos de acción prolongada o acción lenta, como la insulina glargina, o análogos ultra-rápidos como la insulina aspartato (Novolog®), insulina lispro (Humalog®) e insulina glulisina (Apidra®). Otras opciones son las mezclas de análogos, como NPH-Lispro o aspart/aspart-protamina, los análogos

acicalados de insulina como la insulina conjugada a L-tiroxina y los análogos de insulina conjugados con ácidos grasos, como la insulina detemir.

Bombas de insulina (*insulin pumps*). Algunas presentaciones ya están siendo comercializadas y se indican fundamentalmente en aquellos pacientes con un mal control metabólico y con predisposición a sufrir episodios de hipoglucemia que no responden al tratamiento habitual. Otros tipos de bombas con sistemas más sofisticados de control de dosis están en fase de investigación, como el sistema OmniPod™.

Tecnologías en fase de investigación

La **insulina inhalada** (Exubera®) consiste en una formulación en polvo seco inhalado de insulina. Ha sido la primera alternativa no invasiva de insulina aprobada para su venta en Europa y EE.UU. (en el año 2006), aunque fue retirada del mercado a penas un año más tarde de su comercialización por los efectos adversos detectados durante la fase IV de la investigación^{3,4}.

Otra insulina inhalada es AERx® Insulin Diabetes Management System (iDMS), basada en una formulación acuosa y en un nebulizador electrónico capaz de mejorar el ajuste de dosis. El desarrollo de esta presentación se ha detenido en la fase III de su investigación clínica por no aportar beneficios significativos frente a la insulina inyectada (Novo Nordisk, 2008).

Otras insulinas inhaladas basadas en tecnologías alternativas están actualmente en fase de investigación, como Advanced Inhalation Research (AIR®) insulina, Technosphere Insulin® y Alvoir/Alveair®.

Los **parches de insulina** son otra alternativa terapéutica en fase de investigación en la actualidad. La ventaja de esta presentación es evitar el metabolismo gastrointestinal y el metabolismo del primer paso o eliminación presistémica. El problema principal que entraña este tipo de formulación es la penetrabilidad limitada a través de la matriz lipídica intracelular y el control de dicha penetración, que depende de variables tales como la edad, la hidratación de la piel, la temperatura, etc. Para solventar estas dificultades se están empleando métodos como la iontoforesis, los ultrasonidos de baja frecuencia, la ablación termal o las microagujas.

La **insulina intranasal** presenta las ventajas derivadas de su superficie de absorción, una mucosa altamente perfundida, lo que facilita el acceso sin crear un efecto depósito que pudiera aumentar la incidencia de eventos hipoglucémicos. Los retos a los que se enfrenta esta formulación son similares a los de otras presentaciones: la degradación gastrointestinal, los efectos adversos pulmonares, etc.

El trasplante de células del islote pancreático se presenta como una alternativa terapéutica capaz de estabilizar los niveles de glucosa en sangre y eliminar los problemas relacionados con los eventos hipoglucémicos y la hiperinsulinemia. Para que esta técnica sea exitosa se requiere un único donante, tratamiento inmunosupresor y un estricto control posterior al trasplante. Los resultados obtenidos hasta el momento son ambiguos. Con fin similar se están pilotando en la actualidad tratamientos de choque con inmunosupresores y corticoides, en un principio mantenidos de por vida. Por último, el inmuno-aislamiento de las células del islote pancreático mediante microcápsulas con membranas semipermeables que no dejan pasar las células del sistema inmune y sus productos es otra alternativa terapéutica que se encuentra actualmente en su fase inicial de desarrollo.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Medicamento.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario y Ambulatorio.

Indicaciones

La clasificación etiológica de la diabetes incluye: DM1, DM2 y la diabetes gestacional. La DM1 se caracteriza por lesiones destructivas de las células beta del páncreas por un mecanismo autoinmune. La DM2 se caracteriza por la combinación de un descenso en la secreción de insulina y una resistencia periférica a los efectos biológicos de la insulina por parte de sus receptores específicos, lo cual conduce a una excesiva producción de glucosa por el hígado y dificultades en la captación de ésta por el músculo y por los adipocitos.

Las indicaciones específicas de la insulina de administración oral o bucal son:

- Pacientes con DM1.
- Pacientes con DM2 mal controlada.
- Prevención del desarrollo de DM1 en pacientes con familiares que padecen dicha enfermedad.

Número de pacientes

Según la *World Diabetes Foundation*⁹, actualmente hay 246 millones de personas en el mundo con DM y 308 millones de casos con pre-diabetes. Se prevé que la cifra de diabéticos aumente hasta los 380 millones en el año 2025. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) cada 10 segundos dos personas desarrollan la enfermedad y una persona muere a causa de la diabetes (6% de la mortalidad global)¹⁰. A nivel nacional, en España el Ministerio de Sanidad y Consumo estima que la prevalencia de diabetes oscila entre el 9 y el 11% de la población¹¹.

La OMS estima que la prevalencia actual de la DM1 es de 0,5 %. Las estimaciones nacionales de prevalencia varían entre el 0,08% y el 0,2%, con una incidencia anual de 10-17 casos nuevos por 100.000 habitantes¹².

En cuanto a la DM2, la OMS estima que la prevalencia actual oscila entre el 3% y el 5%. Aunque tanto la DM1 como la DM2 están aumentando progresivamente a nivel mundial, cabe esperar que la DM2 aumente con más rapidez en el futuro a causa de la prevalencia de obesidad creciente y la reducción de la actividad física. Las estimaciones nacionales existentes apuntan a una incidencia de 146 a 820 casos nuevos al año por 100.000 habitantes, con una prevalencia que varía entre el 4,8% y el 18,7%¹². Según diferentes estudios, esta prevalencia ha ido aumentando hasta situarse en el año 2006 alrededor del 12%, coincidiendo en los últimos 5 años con un aumento de la prevalencia de la obesidad a nivel nacional^{12,13}.

La mortalidad en los diabéticos ocurre principalmente por causas asociadas a las complicaciones de la diabetes. En España la diabetes provoca retinopatías en el 42%, nefropatías en el 35%, neuropatías en el 25% y cardiopatías en el 10% de la población que la padece, pudiendo considerarse de manera global la sexta causa de mortalidad nacional, siendo por sexos la tercera en mujeres y la séptima en hombres¹³. En cuanto a la morbilidad, en el año 2003 se produjeron unas 390.000 altas por DM en los hospitales del Sistema Nacional de Salud español, lo que se corresponde con aproximadamente el 10% de los ingresos hospitalarios por todos los motivos¹².

Respecto al coste de la enfermedad, se estima que el gasto en Estados Unidos para el año 2002, considerando tanto el coste directo como indirecto de la enfermedad, superó los 132 billones de dólares¹⁴.

En la actualidad se está llevando a cabo un estudio epidemiológico poblacional por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo (di@bet.es) en todas las comunidades autónomas del territorio español que pretende suplir la asimetría de información sobre prevalencia e incidencia de ambos tipos de diabetes en las diferentes comunidades, así como evaluar la calidad de vida de estos pacientes y los costes reales de la enfermedad¹⁵.

El control de la glucemia es crítico para reducir complicaciones de la diabetes como ceguera, fallo renal e incluso muerte prematura. Según el UKPDS, un descenso de un 1% en los niveles de hemoglobina glucosilada se traduce en una disminución del 14% y 40% de las complicaciones macrovasculares y microvasculares respectivamente¹⁶. Por ello, el inicio temprano de la terapia con insulina en pacientes con DM2 puede ayudar a prevenir y/o retrasar las complicaciones a largo plazo asociadas a la diabetes^{16,17}. El UKPDS ha demostrado además los beneficios del tratamiento intensivo con insulina en comparación con la terapia convencional.

Justificación y objetivos

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

El uso de insulina inyectada es una necesidad para pacientes con DM1 y DM2 mal controlada. Las inyecciones diarias de insulina pueden causar, además de malestar local en el sitio de inoculación, un riesgo potencial por el uso de agujas, así como un hándicap social capaz de mermar la calidad de vida del paciente. Una concentración de insulina periférica excesivamente elevada se asocia además con enfermedad coronaria, hipertensión, dislipemia y ganancia de peso¹⁷.

La insulina oral/bucal representa una ruta alternativa de administración en pacientes con diabetes, utilizando la vía oral/bucal para transportar la insulina directamente al sistema circulatorio. Esto permitiría la aplicación de formas no invasivas de insulina de acción rápida, disminuyendo el número de tomas inyectadas. Dada la prevalencia creciente de la diabetes y las ventajas expuestas, se espera que esta nueva tecnología tenga una amplia divulgación tanto a nivel nacional como mundial, siempre que la eficacia y seguridad de la misma queden garantizadas.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es eficaz el tratamiento con insulina de administración oral/bucal en la diabetes mellitus (tipo 1 y 2) en términos de control glucémico postprandial?

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.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Los **objetivos específicos** de la presente investigación se centraron en:

- Valorar la eficacia y seguridad de la insulina vía oral/bucal en el tratamiento de pacientes con DM1 o DM2.

- Valorar el efecto de la nueva vía de administración de la insulina en la adhesión y cumplimiento del tratamiento.
- Evaluar el beneficio que aporta la insulina vía oral/bucal en la calidad de vida y satisfacción de los pacientes.

Metodología

1. Búsqueda

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. Las bases de datos referenciadas fueron [sin límite de fecha hasta octubre de 2008]: MedLine, Embase, Scopus, Current Contents, Web of Science, y la Cochrane Library. También se buscó en la Agencia Europea del Medicamento (EMEA), FDA, en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), la Red Europea de Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan) y el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>), el *Metaregister of Controlled Trials* (<http://www.controlled-trials.com/mrct/>) y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la OMS (<http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx>).

Para la elaboración del informe se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad y Consumo, la OMS, los *Centers for Control Disease and Prevention* (CDC), *The International Diabetes Federation*, *The American Diabetes Association* (ICES), *The World Diabetes Foundation*, *The Emergency Care Research Institute* (ECRI) y *el National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

Los artículos seleccionados a texto completo se evaluaron de forma crítica. Para ello se utilizaron las recomendaciones del Critical Appraisal Skills Programme (CASP) adaptadas por CASP España (CASPe)¹ y la escala de Jadadⁱⁱ.

¹Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General, 2005. [consulta 7/9/200]. URL: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11economica.pdf>.

ⁱⁱJadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials*.1996;17:1-12.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

2. Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

Población: Pacientes adultos con DM1 o DM2.

Intervención: Administración de insulina vía oral/bucal para el tratamiento de la DM1 o DM2, manteniendo la terapia habitual con insulina inyectada y/o antidiabéticos.

Comparación: Administración de un placebo manteniendo el tratamiento habitual con antidiabéticos orales y/o insulina inyectada, o con el tratamiento estándar con insulina inyectada.

Resultados: Que presenten al menos uno de los siguientes criterios:

1. Resultados en salud en términos de morbilidad o mortalidad.
2. Control metabólico medido a través de: niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c); eventos hipo/hiperglucémicos; medición de parámetros glucodinámicos como: reducción de los niveles de glucosa plasmática postprandial, niveles de insulina en sangre, niveles de péptido C y/o niveles de glucosa sérica en ayunas.
3. Adhesión al tratamiento.
4. Satisfacción y calidad de vida de los pacientes.

Diseño: Ensayos clínicos con asignación aleatoria.

Idioma: Se incluyeron artículos en español, inglés, francés, portugués, italiano y alemán.

Criterios de exclusión

1. Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, artículos de opinión.
2. Abstract a congresos.
3. Estudios sin grupo control: cohortes, descripciones de casos
4. Estudios preclínicos realizados sobre animales, ex vivo o in Vitro.

Resultados

Descripción de los estudios

Se recuperaron 3 ensayos clínicos en fase II y 3 documentos publicados por ECRI entre 2004 y 2008 (Anexo 2). Dos fueron boletines informativos, uno sobre insulina de administración oral⁶ y otro sobre insulina de administración bucal⁷, y una revisión de la literatura⁸.

Referente a los ensayos clínicos, 2 de ellos comparaban la insulina bucal en spray (Oralin®, Generex) con la insulina inyectada y placebo¹⁸ o con ADOs y placebo¹⁹, mientras que el tercer estudio empleó la insulina de administración oral HIM2® (Nobex Corporation), comparándola con el tratamiento con insulina y con placebo²⁰. Todos los ensayos tenían un diseño cruzado, lo que implicó que cada participante recibiera todas las intervenciones en períodos sucesivos en orden aleatorio. Para este tipo de diseño, es adecuado que el tiempo de duración del ensayo sea corto y así la situación basal de los pacientes sea lo más estable posible.

Dos de los ensayos eran de ámbito internacional y multicéntrico, llevándose a cabo en Ecuador y Canadá^{18,19}.

Informe de síntesis de tecnologías sanitarias

ECRI publicó en 2008 una revisión estructurada de la literatura⁸ a partir de una búsqueda sistemática en PubMed y The Cochrane Library, identificando 7 ensayos clínicos aleatorizados (3 de ellos como comunicaciones a congreso, uno con sujetos sanos y otro en el que se medían exclusivamente resultados farmacocinéticos), 2 series de casos y 19 revisiones narrativas. En la revisión ECRI se destacó la corta duración de los estudios, el bajo número de pacientes que incluyeron y la medición de los resultados sólo a corto plazo.

Los autores concluyeron que Oralin® presentaba en los estudios seleccionados un rápido comienzo de acción y una duración de la acción hipoglucemiante más corta que la insulina inyectada, lo que podría ser apropiado para su uso en el control de la glucosa postprandial. No obstante, consideraban la necesidad de ensayos de mayor duración.

Artículos originales

Descripción de la población

Los tres estudios se realizaron con población diagnosticada de diabetes tipo 2¹⁸⁻²⁰, donde se incluyeron entre 18 y 23 pacientes con edades comprendidas alrededor de 35-70 años^{18,19}, tanto hombres como mujeres caucasianos o hispanos. En los tres estudios se buscaba que los parámetros clínicos fueran similares al inicio de la investigación, incluidos los parámetros lipídicos. Respecto al control metabólico de los pacientes, medido a partir de los niveles de HbA1c, mientras Guevara-Aguirre et al. (2004)^{18,19} establecieron como criterio de inclusión un control subóptimo del mismo, con niveles de HbA1c mayores al 8%, para Kipnes et al. (2004)²⁰, niveles de HbA1c superiores a 11,4% constituían un criterio de exclusión.

Los criterios de exclusión fueron estrictos: presencia de complicaciones mayores propias de la diabetes, como neuropatías o retinopatías^{18,19}, un índice de masa corporal inferior a 20,8 ó superior a 38, más de un episodio de hipoglucemia severa en el último año o duración de la enfermedad inferior a los tres años^{19,20}. En los tres ensayos seleccionados se instruyó dietéticamente a los pacientes antes y durante la investigación. Guevara-Aguirre et al. (2004)^{18,19} además aleccionaron a los participantes en el uso del spray bucal de insulina en cada visita al centro hospitalario.

Para iniciar la investigación, Guevara-Aguirre et al. (2004)^{18,19} fijaron como condición una estabilización de la glucosa basal entre 72-144 mg/dL (4-8mmol/L) en sangre capilar durante la mañana de la intervención, mientras que Kipnes et al. (2004)²⁰ establecieron como criterio de inclusión para su investigación niveles de glucosa en ayunas entre 125 y 252 mg/dL.

Descripción de la intervención

Todos los ensayos seleccionados tienen un diseño cruzado a diferentes vías con distintos grados de aleatorización.

Dos de los artículos seleccionados tenían los mismos autores, similar fecha de publicación (año 2004) y una población con características socio-demográficas similares. En uno de estos ensayos se mantuvo el tratamiento basal en el grupo intervención de manera similar a la pauta de tratamiento seguida en los pacientes con DM2, sumando en este caso a los ADOs el uso de Oralin® (4 cargas de Oralin®) frente a un grupo control tratado con ADOs más placebo¹⁹. En el otro, se empleó insulina SC ultra rápida más placebo en el grupo control mientras que en el grupo intervención sólo se suministró el aerosol bucal¹⁸.

Kipnes et al. (2004)²⁰ emplearon cinco tipos de intervenciones independientes: insulina SC rápida o placebo en los grupos control y 5, 10 ó 20 cargas de Oralin® en los grupos intervención. Además, este trabajo presentó una particularidad: los pacientes seleccionados para esta investigación no habían tenido una exposición previa a insulina, habiéndose tratado habitualmente con ADOs. Este tratamiento habitual se suspendió antes de la intervención, con tiempo suficiente para asegurar su aclaramiento (5 vidas medias del fármaco; ejemplo: 5 días para la metformina).

El tratamiento (insulina subcutánea, insulina oral/bucal o placebo) se administró antes de la comida. El tipo de insulina subcutánea empleada varió en los dos ensayos en los que se empleó (Humalog¹⁸ o Humulin²⁰), así como el alimento administrado: mientras Guevara-Aguirre et al. (2004)¹⁸, 19 administraron en sus dos ensayos un desayuno estándar de 360 calorías a los 10 minutos, Kipnes et al. (2003)²⁰ lo hicieron a los 30 minutos con una comida de 720 calorías.

Tras la intervención se midieron los parámetros de control glucémico inmediato en los grupos control e intervención cada 10-30 minutos^{18,20}, y hasta los 240 minutos¹⁸⁻²⁰ siguientes a la toma del medicamento o el placebo. Para la medición se emplearon distintas técnicas: Guevara-Aguirre et al. (2004)^{18,19} determinaron los niveles de glucosa postprandial mediante el método de la hexoquinasa, mientras Kipnes et al. (2003)²⁰ emplearon el método de la glucosa oxidasa. Los niveles de insulina se determinan en los tres estudios mediante Radioinmunoensayo (RIA). El RIA también se empleó para determinar los niveles de péptido C en aquellos ensayos en los que se midió este resultado^{18,19}.

En el ensayo de Kipnes et al. (2003)²⁰, además de la eficacia, se planteó como objetivo medir la dosis-respuesta de la nueva presentación de insulina. Para ello, realizaron un ensayo cruzado triple de modo que la muestra total (n=18) se aleatorizó a recibir la intervención a estudio (HIM2®), la insulina subcutánea o el placebo. En cada cruce se modificó la dosis de HIM2® administrada (0,375; 0,5 ó 1,0 mg/kg). Los autores no aportaron información sobre el período de aclaramiento.

Otros resultados expuestos en uno de los estudios de Guevara-Aguirre et al. (2004)¹⁸ fue el empleo la gamma-escintigrafía para probar que la insulina bucal no se depositaba en los pulmones con la aplicación del mecanismo RapidMist™.

El período de seguimiento se limitó al período de duración de la intervención en todos los estudios recuperados.

Tabla 2: Descripción de la población y de la intervención

REFERENCIA	Participantes Sexo y edad	Crossover	N total	Grupo control	Grupo Intervención
Guevara-Aguirre 200418	23 (12H y 11M) 35-70 años	doble	46	0,1 UI/kg Humalog®* + placebo	4 cargas de Oralin® Aclaramiento: 3 a 7 días
Guevara-Aguirre 200419	21 (12 H y 9 M) 35-70 años	doble	42	ADOs + placebo	ADOs + 4 cargas de Oralin® Aclaramiento: 3 a 10 días
Kipnes 2003 ²⁰	18 36-65 años	triple	54	8 unidades de Humulin®* ó placebo	0,375 ó 0,5 ó 1mg/kg HIM2® Aclaramiento: No consta

ADOs: Metformina + gliburide; H: Hombres; M: Mujeres; N: Número de intervenciones.
* insulina rápida

Descripción de la calidad de los estudios

Los principales problemas metodológicos encontrados fueron:

Respecto a la validez interna

- Aunque en todos los estudios existió aleatorización, en ninguno de ellos se describía el método de asignación.
- Uno de los estudios describía una intervención a simple-ciego²⁰, aunque el enmascaramiento de los pacientes sólo se mantuvo para la insulina oral y el placebo y no para la insulina SC por razones obvias, por lo que se trataba en verdad de un enmascaramiento limitado. En los tres ensayos podría haberse realizado enmascaramiento del investigador encargado de revisar los resultados, así como de los pacientes y clínicos encargados de la asistencia médica.
- En ninguno de los ensayos seleccionados se hizo referencia a las desviaciones del protocolo de intervención.

- En los ensayos seleccionados de Guevara-Aguirre et al. (2004)^{18,19} se modificaron a demanda otros tratamientos de base administrados a los participantes (beta bloqueantes, antilipemiantes, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina), produciéndose una provisión desigual de asistencia sanitaria. En los ensayos clínicos con diseño cruzado es fundamental mantener la situación basal lo más estable posible, ya que cada participante actúa como su propio control.
- En el trabajo de Kipnes et al. (2003)²⁰ no se proporcionaba información sobre el tiempo de aclaramiento. En el resto de los estudios, este periodo fue suficientemente prolongados como para evitar el efecto remanente (*carry-over effect*) o la interacción entre intervenciones.

Tabla 3: Calidad de los estudios incluidos en la revisión		
REFERENCIA	Jadad	Calidad
Guevara-Aguirre. 200418	2	Mala
Guevara-Aguirre. 200419	2	Mala
Kipnes. 200320.	1	Mala
Rango: 0-5; mala calidad: 0-2.		

Respecto a la validez externa

- Las poblaciones estudiadas fueron pequeñas y en ninguno de los ensayos se daban detalles acerca del cálculo del tamaño de la muestra.
- Los criterios de inclusión fueron estrictos en términos de parámetros metabólicos, controles vitales y padecimiento de otras patologías, por lo que los participantes no representaban la totalidad de la población con DM.
- Aunque lo más adecuado para los ensayos de diseño cruzado es un periodo de investigación no excesivamente largo, la escasa duración del seguimiento en los estudios recuperados fue una limitación en vistas a identificar posibles efectos adversos, así como el impacto clínico a largo plazo del fármaco en investigación.
- En general, las intervenciones no fueron semejantes, lo que complicaba la comparación. Mientras que Guevara-Aguirre et al. (2004)¹⁹ mantuvieron el tratamiento estándar con ADOs en el grupo control, en los otros dos ensayos se suspendieron los tratamientos basales

para el grupo intervención, que fue tratado exclusivamente con Oralin® o HIM2®.

- El uso de ADOs tanto en el grupo control como en el grupo intervención en uno de los estudios¹⁹ hace tomar con cautela los resultados obtenidos, ya que en realidad la comparación se realizó con placebo aún cuando existe un tratamiento de eficacia probada (insulina).

Tabla 4. Valoración de la calidad de los ensayos clínicos

Artículo	Validez de la Intervención						Resultados			Aplicación		
	Definición clara de la pregunta	Aleatorización	Seguimiento completo	Enmascaramiento	Grupos similares al comienzo	Tratamiento igual de los grupos	Magnitud de la intervención	Precisión estimación efecto	Aplicación practica	Importancia clínica	Costes-beneficio	
Guevara-Aguirre. 2004 ¹⁸	Sí	Sí, no descrita	Sí (no hay abandonos)	No	Sí	No	Escasa	Sí	Limitada	Moderada	No consta	
Guevara-Aguirre. 2004 ¹⁹	Sí	Sí, no descrita	No consta	No	Sí	No	Escasa	Sí	Limitada	Moderada	No consta	
Kípnes. 2003 ²⁰ .	Sí	Sí, no descrita	No consta	Simple ciego	Se desconoce	Sí	Escasa	Sí	Limitada	Moderada	No consta	

Principales resultados

No se registraron **eventos hipoglucémicos** en ninguna de las intervenciones.

Glucosa plasmática postrandial

La insulina bucal (Oralin®) produce una reducción significativamente mayor de los niveles de glucosa sérica postprandial en el grupo intervención comparado con el grupo control, con un comienzo de acción más rápido^{19,20}. Las diferencias fueron mayores a partir de las 2 horas cuando se comparaban los ADOs más el spray bucal con los ADOs más placebo (166±5 mg/dL vs. 221±4 mg/dL, respectivamente)¹⁹, mientras que al comparar exclusivamente Oralin® con la insulina inyectada más el placebo¹⁸, los niveles de glucosa postprandial sólo fueron significativamente menores a los 30 (146±5 mg/dL vs. 184±7 mg/dL) y 60 minutos de la ingesta de alimentos estandarizados (192±6 mg/dL vs. 236±9 mg/dL) desapareciendo dichas diferencias a las dos horas.

A dosis de HIM2® de 0,5 ó 1 mg/kg, la concentración de glucosa a las dos horas de la toma y la concentración máxima de glucosa fueron equivalentes a los obtenidos en los pacientes tratados con insulina inyectada²⁰. Agrupando las intervenciones con 0,5 y 1 mg/kg de HIM2®, su obtuvieron resultados de equivalencia glucodinámica con la insulina SC (OR= 0,98 [IC95%:0,90-1,06]; p<0,05).

Insulina plasmática y niveles de Péptido C

La absorción y concomitante incremento en los niveles séricos de insulina fueron mayores y más rápidos con Oralin® que con el tratamiento control, con picos de concentración máxima entre 98±86 µU/mL (Oralin®)¹⁸ y 88±8 µU/mL (Oralin®+ADOs)¹⁹ a los 30 y 40 minutos, respectivamente, frente a una concentración máxima de insulina entorno a las 65 µU/mL en el grupo control a los 60-120 minutos^{18,19}. La reducción de péptido C fue también significativamente mayor, aunque al comparar la insulina bucal con la insulina inyectada esta reducción sólo fue significativa en las dos primeras horas tras la toma de alimentos, igualándose los niveles posteriormente^{19,20} (Tabla 5).

El HIM2® a dosis de 0,5 ó 1 mg/kg produjo una concentración máxima de insulina (110,0±130 µU/mL) superior a la generada con 8 unidades de insulina regular subcutánea (96,3±69,7 µU/mL)²⁰ en un tiempo máximo similar (2,0±1 horas para el HIM2® y 2,4 ±0,7 horas para la insulina SC).

Ninguno de los ensayos seleccionados midió la **satisfacción y/o calidad** de vida de los pacientes.

Tabla 5. Resultados de los ensayos clínicos seleccionados					
Autor, Año	Glucosa plasmática		Niveles de insulina		Niveles de péptido C
Guevara-Aguirre. 2004 ¹⁸	Glucosa postprandial (mg/dL) - 30 min	Glucosa postprandial (mg/dL) - 60min	C máx (μU/mL)	T máx (minutos)	Péptido C (ng/nL) - 60 min
	Oralin: 146±5	Oralin: 192±6	Oralin: 98±86	Oralin: 30±5	Oralin: 1,38±0,21
	Insulina SC: 184±7	Insulina SC: 236±9	Insulina SC: 65±3	Insulina SC: 60±10	Insulina SC: 1,75±0,38
	No consta	p<0,003	p<0,001	p<0,0003	p<0,001
Guevara-Aguirre. 2004 ¹⁹	Glucosa postprandial (mg/dL)-2 h	Glucosa postprandial (mg/dL)-4 h	C máx (μU/mL)	T máx (minutos)	Péptido C (ng/nL) - 60 min
	ADOS+Oralin:166±5	ADOS+Oralin:86±2	ADOS+Oralin:88±8	ADOS+Oralin: 40	ADOS+Oralin: 5±1,3
	ADOS+placebo: 221±4	ADOS+placebo: 138±3	ADOS+placebo: 65±9	ADOS+placebo: 120	ADOS+placebo: 8,9±2,1
	p<0,004	p<0,0007	p<0,001	p<0,0003	p<0,001
Kipnes. 2003 ²⁰	Glucosa postprandial (mg/dL)-2 h	Concentración máxima de glucosa (mg/dL)	C máx (μU/mL)	T máx (horas)	No consta
	HIM2*: 264,1±72,2	HIM2*: 282,8±59,4	HIM2*: 110±130	HIM2*: 2,0±1	
	Placebo: 315,8±71,3	Placebo: 326,3±74,5	Placebo: 76,8±47,6	Placebo: 2,6±0,6	
	Insulina SC: 270,2±58,2	Insulina SC: 284,1±56,0	Insulina SC: 96,3±69,7	Insulina SC: 2,4±0,7	
ADOS: metformina+gliburide; AUC: área de glucosa media bajo la curva; C _{máx} : concentración máxima de insulina circulante; T _{máx} : tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima de insulina circulante. * Resultados con dosis de insulina HIM2 de 0,5+1 mg/kg.					

Riesgos y seguridad

La duración de los estudios fue insuficiente para detectar efectos secundarios a largo plazo.

La mayoría de los efectos adversos registrados fueron leves o moderados, sin relación aparente con el medicamento en investigación. Los efectos secundarios fueron comparables en pacientes que tomaron insulina inyectada e insulina de administración oral/bucal. En el estudio de Kipnes et al. (2003)²⁰, el 72,2% de los pacientes experimentaron algún efecto adverso, siendo dolor de cabeza (33,3%) y anemia (16,7%) los más comunes, aunque no se encontró relación con el medicamento en investigación. Uno de los participantes sufrió efectos adversos moderados (dolor de cabeza, nerviosismo y mareo) posiblemente relacionados con el fármaco a estudio.

Las constantes vitales fueron monitorizadas tras la administración de la insulina bucal/oral durante los 240 minutos posteriores a la intervención en los tres ensayos, sin identificarse alteraciones inmediatas asociadas a la ingestión del medicamento¹⁸⁻²⁰.

Estudios en marcha

Tras una búsqueda en *Clinical Trial*, *Metaregister of Controlled Trials* (mRCT) y ICTRP Search Portal, sólo se identificó un ensayo clínico actualmente en marcha que investigue la insulina oral/bucal como alternativa terapéutica. Este ensayo está siendo llevado a cabo por la compañía Generex con el propósito de comparar la eficacia de Oralin® frente a la insulina inyectada, y se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes. Sí se ha identificado un mayor número de ensayos, la mayoría ya finalizados, que investigan el uso de la insulina oral/bucal con carácter preventivo.

Aspectos económicos

Estudios de Evaluación económica

No se ha localizado ningún estudio económico.

Coste por unidad y precio

Respecto a los costes, aún se dispone de suficiente información como para predecir el coste total de la introducción en el mercado de la insulina de administración oral/bucal, aunque se podría pensar que el cambio será significativo dada la alta prevalencia de la enfermedad en nuestra sociedad actual y las mayores dosis necesarias para la administración de insulina por la vía oral/bucal.

Discusión

Los principales organismos médicos internacionales apuntan a una prevalencia creciente de la diabetes, fundamentalmente la DM2, debido en parte a la epidemia de obesidad actual. Este aumento en la prevalencia y la apertura de nuevos mercados en los países en vías de desarrollo es percibido por el mercado de la industria farmacéutica que, desde hace unos años, ha comenzado a desarrollar nuevas presentaciones de insulina de administración más cómoda para los pacientes, a veces sin éxito. Para ello se están aplicando tecnologías dispares para mejorar las barreras fisiológicas con las que se encuentran estas nuevas presentaciones.

En teoría, la administración oral/bucal de insulina podría reproducir mejor la farmacocinética y farmacodinámica de la insulina nativa que la insulina inyectada. No obstante, y pese al elevado número de presentaciones orales y bucales de la insulina que están actualmente en desarrollo, en la realización del presente informe sólo se localizaron tres ensayos clínicos que cumplieran con los criterios de selección, un escaso número de estudios para establecer conclusiones sobre la significación clínica de los resultados.

La calidad metodológica de los estudios seleccionados ha sido baja, principalmente por el tamaño de las muestras, los criterios de inclusión estrictos, la duración de la intervención y la ausencia de enmascaramiento en pacientes y clínicos. Esta cuestión constituye una importante fuente de sesgo de información que afecta tanto a la validez interna como externa. Dada la corta duración de las intervenciones, no se evaluó el control metabólico de los pacientes a largo plazo, siendo los niveles de HbA1c sólo medidos al inicio de los ensayos. Si tenemos en cuenta que el objetivo principal de una nueva estrategia terapéutica en el tratamiento de la DM debe ser mejorar el control metabólico, hecho que debe ser medido a largo plazo, la evaluación de la eficacia de estas presentaciones es limitada. Los distintos tratamientos de base de los que se partía y que además se modificaban, y tanto la forma de medir como los propios resultados son también dispares, lo que dificultó la comparación y con ello el propio proceso investigador.

Los tres ensayos coinciden en resultados referentes a la farmacocinética: la mayor rapidez de absorción e inicio de la acción de estas dos nuevas presentaciones de insulina y el aclaramiento más rápido de la misma, simulando un patrón más fisiológico a las presentaciones tradicionales, al menos durante el corto tiempo de duración de la intervención y bajo los estrictos preceptos establecidos. En cuanto al control de la glucemia, Oralín® mostró

en los dos ensayos en los que se empleó una mayor eficacia en términos de mayor reducción de glucosa postprandial que la insulina inyectada o el placebo más los antidiabéticos orales, así como una reducción más temprana y mayor en los niveles de péptido C. No obstante, en uno de estos estudios se administraba Oralin® manteniendo el tratamiento con ADOs en ambos grupos, por lo que la comparación realmente se realizaba con el placebo¹⁹. HIM2® se utilizó a diferentes dosis para comprobar la dosis-respuesta al nuevo tratamiento, comparándola además con los resultados obtenidos con insulina inyectada y placebo. HIM2® sólo lograba resultados equivalentes a los de la insulina inyectada a partir de 0,5 mg/kg, una eficacia superior al placebo y equivalente a la insulina inyectada en los mismos términos metabólicos y una reducción de los niveles de péptido C comparables para las tres dosis de tratamiento empleadas²⁰.

Consecuencias e implicaciones

Las insulinas de administración no invasiva cuentan con importantes potenciales ventajas sobre las insulinas subcutáneas. En primer lugar, una presentación más cómoda y atractiva pudiera mejorar su indicación y empleo al solventar algunos de las razones que causan el rechazo del tratamiento estándar. Por su empleo como una insulina rápida prandial, se conseguiría reducir el número de inyecciones diarias. Esta cuestión es relevante si consideramos no sólo las limitaciones y el hándicap que supone para los pacientes con DM el uso de una vía inyectada, sino también su posible impacto en el buen uso y administración del tratamiento y en el consecuente buen control de la situación metabólica. A pesar de los beneficios documentados del control glucémico para evitar, retrasar o revertir las complicaciones de la DM^{16,17}, sólo 1 de cada 4 pacientes con diabetes usa insulina regularmente²¹, cifra que los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades americano (CDC) estiman para los Estados Unidos entorno al 31% de los pacientes con DM (tipo 1 ó 2)²². Algunas de las causas de este retraso en la indicación de insulina son el miedo a las inyecciones, las preocupaciones sobre ganancia de peso, los riesgos de hipoglucemia y la complejidad del tratamiento^{22,23}. En aquellos pacientes que emplean regularmente insulina, su uso y administración no son siempre correctos, habiéndose detectado niveles de HbA1c mayores al 7%, indicativo de control metabólico inadecuado, en más de la mitad de los pacientes que la usan³.

En segundo lugar, en el tratamiento de la DM2, el uso mantenido de los ADOs se ha asociado con una disminución en la secreción de insulina por parte del páncreas, lo que puede deberse a una demanda excesiva

y una consecuente y progresiva disfunción de las células β pancreáticas. Considerando esta premisa, la administración exógena de insulina en este tipo de pacientes contribuiría a un mejor control y menores niveles de estrés para las células β pancreáticas^{1,8}. No obstante, la incorporación de las nuevas formulaciones de insulina no supone, en principio, el abandono del tratamiento con ADOs en la DM2, ya que el control metabólico es complejo y requiere de la acción de estos medicamentos para, por ejemplo, mejorar la sensibilidad de los receptores de insulina³.

Otra de las implicaciones derivadas del uso de estas nuevas formulaciones de la insulina sería la necesidad de un periodo de entrenamiento, tanto del personal sanitario como de los pacientes, para asegurar su correcta administración y por lo tanto, conseguir el máximo beneficio. Además, se precisa una cuidadosa monitorización del control glucémico y de los posibles efectos secundarios.

Por último, para demostrar la eficacia y seguridad de estas nuevas rutas de administración se requieren un número suficiente de ensayos clínicos de calidad que permitan evaluar, además de la efectividad a corto plazo, el control metabólico a largo plazo, mortalidad, complicaciones crónicas de la diabetes, modificaciones en el número de ingresos hospitalarios, calidad de vida, satisfacción y cumplimiento terapéutico, mostrando beneficios médicos reales frente a las alternativas ya disponibles en el mercado, especialmente cuando el precio de estas nuevas presentaciones pudiera ser mayor al de dichas alternativas por requerirse dosis mayores de insulina para alcanzar concentraciones en sangre equiparables.

A pesar del estado de desarrollo la tecnología y de no haber sido aprobada por la FDA ni la EMA, la insulina bucal ya está siendo comercializada en países en desarrollo como la India o Ecuador. Los potenciales beneficios médicos de esta tecnología emergente deberían ser detectados durante las últimas fases de su desarrollo si lo que se pretende es garantizar la eficacia y seguridad de la tecnología.

Referencias

1. Mealy NE, Bas M. Insulin, new formulations. *Drugs Future*. 2004;29(11):1150-5.
2. Flood T. Advances in insulin delivery systems and devices: Beyond the vial and syringe. *Insulin*. 2006;1(3):99-108.
3. Heinemann L. Future directions for insulin therapy and diabetes treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36 (SUPPL. 2):69-79.
4. Mitchell RL, Costantino HR, Sileno A, Duffy T, Brandt G, Quay SC. Intranasal insulin: PK profile designed specifically for prandial treatment of type 2 diabetes. *Drug Dev Res*. 2008;69(3):143-52.
5. Lin C, Gokhale R, Trivedi JS, Ranade V. Recent strategies and methods for improving insulin delivery. *Drug Dev Res*. 2004;63:151-60.
6. ECRI's Institute. Oral insulin for Diabetes [internet]. Philadelphia: ECRI's Institute, 2008. URL: <https://members2.ecri.org/Components/forecast/pages/5110.aspx>. Accessed: 2008-12-04 (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5tlPkPqgs>)
7. ECRI's Institute. Buccal insulin for Diabetes [internet]. Philadelphia: ECRI's Institute, 2004. URL: <https://members2.ecri.org/Components/forecast/pages/5022.aspx>. Accessed: 2008-12-04 (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5tlQBS8ry>)
8. ECRI's Institute. Buccal insulin for Diabetes [internet]. Philadelphia: ECRI's Institute, 2008. URL: <https://members2.ecri.org/Components/Hotline/Pages/10553.aspx>. Accessed: 2008-12-04 (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5tlQbSMgk>)
9. World Diabetes Foundation. Diabetes Facts [internet]. Kgs. Lyngby: World Diabetes Foundation, 2008. URL: <http://www.worlddiabetesfoundation.org/composite-35.htm>. Accessed: 2008-12-04. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5coYaLoxa>)
10. World Health Organisation (WHO). Diabetes Programme. Facts and Figures [internet]. Geneva: WHO, 2008. URL: <http://www.who.int/diabetes/facts/en/>. Accessed: 2008-12-04. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5coYhBQvK>)

11. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Documentos sobre diabetes [internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006. URL:<http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/diabetes.htm>. Accessed: 2008-12-04. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5coZ1ALAO>)
12. Ruiz Ramos M, Escolar-Pujoral A, et al. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit.* 2006;20(Supl 1):15-24.
13. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Calle ME, Otero A. Patrón de mortalidad en España. *MedClin.* 2002;118:13-15.
14. The International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Facts and Figures [internet]. Brussels: IDF, 2008. URL:<http://www.idf.org/home/index.cfm?node=6>. Accessed: 2008-12-04. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5coZCOct7>).
15. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Estudio epidemiológico de la diabetes en España [internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008. URL:<http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/boletinAgencia/boletin7/diabetes.pdf>. Accessed: 2008-12-04. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5coXmOpBe>)
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34): UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998; 352:854-865.
17. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-986.
18. Guevara-Aguirre J, Guevara M, Saavedra J, Mihic M, Modi P, Guevara-Aguirre J, et al. Oral spray insulin in treatment of type 2 diabetes: a comparison of efficacy of the oral spray insulin (Oralin) with subcutaneous (SC) insulin injection, a proof of concept study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20(6):472-8.
19. Guevara-Aguirre J, Guevara M, Saavedra J, Mihic M, Modi P. Beneficial effects of addition of oral spray insulin (Oralin®) on insulin secretion and metabolic control in subjects with type 2 diabetes mellitus suboptimally controlled on oral hypoglycemic Agents. *Diabetes Technol Ther.* 2004;6(1):1-8.
20. Kipnes M, Dandona P, Tripathy D, Still JG, Kosutic G. Control of postprandial plasma glucose by an oral insulin product (HIM2) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:421-6.

21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diabetes data and trends, United States, 1997-2003. National Surveillance Data [internet]. Atlanta : CDC, 2003. URL:<http://apps.nccd.cdc.gov/DDTSTRS/NationalSurvData.aspx>. Accessed: 2008-12-04. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5coZd48mZ>)
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2002 [internet]. Atlanta: CDC, 2003. URL:<http://www.cdc.gov/DIABETES/pubs/factsheet.htm>. Accessed: 2008-12-04. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5coZvGh1v>)
23. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Diabetes Statistics fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007 [internet]. Bethesda, Md: U.S. Dept of Health and Human Service, National Institutes of Health, 2007. URL:<http://www.diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/>. Accessed: 2008-12-04. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5coYEUIJtz>)

Anexo 1. Estrategias documentales

Se ha considerado más adecuado, por ser más exhaustivo, realizar búsqueda sistemática para la diabetes tipo 1 y tipo 2 por separado.

MEDLINE

Diabetes mellitus tipo 1, ECAs

- #1. exp Diabetes Mellitus, Type 1/
- #2. (diabet* adj ("type 1" or brittle or juvenile or i or I or autoimmune)).ti,ab.
- #3. #1 or #2
- #4. exp Insulin/ and (exp Administration, Oral/ or exp Administration, Buccal/)
- #5. (insulin adj (pill* or tablet* or oral or buccal or spray)).ti,ab.
- #6. #4 or #5
- #7. #3 and #6
- #8. ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomized.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or trial.ti.) and humans.sh.
- #9. 7 and 8
- #10. Meta-Analysis as Topic/ or meta analy\$.tw. or metaanaly\$.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/
- #11. (cochrane or embase or (psychlit or psyclit) or psychinfo or psycinfo) or (cinahl or cinhal) or science citation index or bids or cancerlit).ab.
- #12. (reference list\$ or bibliograph\$ or hand-search\$ or relevant journals or manual search\$).ab.
- #13. (selection criteria or data extraction).ab. and Review/
- #14. #13 or #10 or #12 or #11
- #15. Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animal/ not (animal/ and human/))
- #16. #14 not #15
- #17. #7 and #16

Diabetes mellitus tipo 1, RS

- #1. exp Diabetes Mellitus, Type 1/
- #2. (diabet* adj ("type 1" or brittle or juvenile or i or I or autoimmune)).ti,ab.
- #3. #1 or #2
- #4. exp Insulin/ and (exp Administration, Oral/ or exp Administration, Buccal/)
- #5. (insulin adj (pill* or tablet* or oral or buccal or spray)).ti,ab.
- #6. #4 or #5
- #7. # 3 and #6
- #8. ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomized.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or trial.ti.) and humans.sh.
- #9. 7 and 8
- #10. Meta-Analysis as Topic/ or meta analy\$.tw. or metaanaly\$.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/
- #11. (cochrane or embase or (psyclit or psyclit) or (psychinfo or psycinfo) or (cinahl or cinhal) or science citation index or bids or cancerlit).ab.
- #12. (reference list\$ or bibliograph\$ or hand-search\$ or relevant journals or manual search\$).ab.
- #13. (selection criteria or data extraction).ab. and Review/
- #14. #13 or #10 or #12 or #11
- #15. Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animal/ not (animal/ and human/))
- #16. #14 not #15
- #17. #7 and #16

Diabetes mellitus tipo 2, ECAs

- #1. exp Diabetes Mellitus, Type 2/
- #2. (diabet* adj ("type 2" or "type ii" or "type II" or adult)).ti,ab.
- #3. #1 or #2
- #4. exp Insulin/ and (exp Administration, Oral/ or exp Administration, Buccal/ (insulin adj (pill* or tablet* or oral* or buccal or spray)).ti,ab.
- #5. #4 or #5
- #6. #3 and #6
- #7. ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomized.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or trial.ti.) not (animals/ not (animals/ and humans/))

- #8. #8 and #7
- #9. Meta-Analysis as Topic/ or meta analy\$.tw. or metaanaly\$.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/
- #10. (cochrane or embase or (psychlit or psychlit) or (psychinfo or psycinfo) or (cinahl or cinhal) or science citation index or bids or cancerlit).ab.
- #11. (reference list\$ or bibliograph\$ or hand-search\$ or relevant journals or manual search\$).ab.
- #12. (selection criteria or data extraction).ab. and Review/
- #13. #13 or #10 or #12 or #11
- #14. #14 and #7

Diabetes mellitus tipo 2, RSL

- #1. exp Diabetes Mellitus, Type 2/
- #2. (diabet* adj ("type 2" or "type ii" or "type II" or adult)).ti,ab.
- #3. #1 or #2
- #4. exp Insulin/ and (exp Administration, Oral/ or exp Administration, Buccal/)
- #5. (insulin adj (pill* or tablet* or oral* or buccal or spray)).ti,ab.
- #6. #4 or #5
- #7. #3 and #6
- #8. ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomized.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or trial.ti.) not (animals/ not (animals/ and humans/))
- #9. #8 and #7
- #10. Meta-Analysis as Topic/ or meta analy\$.tw. or metaanaly\$.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/
- #11. (cochrane or embase or (psychlit or psychlit) or (psychinfo or psycinfo) or (cinahl or cinhal) or science citation index or bids or cancerlit).ab.
- #12. (reference list\$ or bibliograph\$ or hand-search\$ or relevant journals or manual search\$).ab.
- #13. (selection criteria or data extraction).ab. and Review/
- #14. #13 or #10 or #12 or #11
- #15. #14 and #7

Cochrane Central

#1. (diabetes in Title, Abstract or Keywords and ("oral insulin" in Title, Abstract or Keywords or "buccal insulin" in Title, Abstract or Keywords or "insulin tablet" in Title, Abstract or Keywords or "insulin pill" in Title, Abstract or Keywords or "insulin spray" in Title, Abstract or Keywords))

Cochrane HTA

#1. (diabetes in Title, Abstract or Keywords and ("oral insulin" in Title, Abstract or Keywords or "buccal insulin" in Title, Abstract or Keywords or "insulin tablet" in Title, Abstract or Keywords or "insulin pill" in Title, Abstract or Keywords or "insulin spray" in Title, Abstract or Keywords)) in Health Technology Assessment Database

EMBASE

Diabetes mellitus tipo 1

- #1. 'insulin dependent diabetes mellitus'/mj
- #2. 'diabetes *3 type 1':ti OR 'diabetes *3 type i':ti OR 'diabetes *3 juvenile':ti OR 'diabetic *3 type 1':ti OR 'diabetic *3 type i':ti OR 'diabetic *3 juvenile':ti
- #3. 'insulin'/dd_bd,dd_po/mj 326 22 Oct 2008
- #4. 'insulin *3 pill':ab,ti OR 'insulin *3 tablet':ab,ti OR 'insulin *3 oral':ab,ti OR 'insulin *3 buccal':ab,ti OR 'spray *3 buccal':ab,ti
- #5. (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)
- #6. random:ab,ti,it,de OR placebo:ab,ti,it,de OR 'double blind':ab,ti,it,de OR 'clinical trial':ab,ti,it,de
- #7. ('meta analysis'/exp OR 'meta *2 analysis' OR metaanalys* OR 'systematic *2 review ' OR 'systematic *2 overview') OR (cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psychlit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR 'science citation index':ab OR bids:ab) OR ('reference lists' OR bibliography OR 'hand search' OR 'hand searches' OR 'manual search' OR 'relevant journals') OR (('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab) AND review:it)
- #8. letter:it OR editorial:it OR (animal/ NOT (human/ AND animal/))
- #9. ((#5 AND #6) NOT #8) AND [embase]/lim

Diabetes mellitus tipo 2

- #1. 'non insulin dependent diabetes mellitus'/mj
- #2. 'diabetes *3 type 2':ti OR 'diabetes *3 type ii':ti OR 'diabetes *3 type ii':ti OR 'diabetes *3 adult':ti OR 'diabetic *3 type 2':ti OR 'diabetic *3 type ii':ti OR 'diabetic *3 adult':ti
- #3. 'insulin'/dd_bd,dd_po/mj
- #4. 'insulin *3 pill':ab,ti OR 'insulin *3 tablet':ab,ti OR 'insulin *3 oral':ab,ti OR 'insulin *3 buccal':ab,ti OR 'insulin *3 spray':ab,ti
- #5. (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)
- #6. random:ab,ti,it,de OR placebo:ab,ti,it,de OR 'double blind':ab,ti,it,de OR 'clinical trial':ab,ti,it,de
- #7. #5 AND #6
- #8. ('meta analysis'/exp OR 'meta *2 analysis' OR metaanalys* OR 'systematic *2 review ' OR 'systematic *2 overview') OR (cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR 'science citation index':ab OR bids:ab) OR ('reference lists' OR bibliography OR 'hand search' OR 'hand searches' OR 'manual search' OR 'relevant journals') OR (('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab) AND review:it)
- #9. letter:it OR editorial:it OR (animal/ NOT (human/ AND animal/))
- #10. ((#5 AND #8) NOT #9) AND [embase]/lim

SCOPUS

Diabetes mellitus tipo 1, ECAs

1. (KEY("oral insulin") OR KEY("buccal insulin") OR TITLE(oral W/2 insulin) OR TITLE(buccal W/2 insulin) OR TITLE(pill W/2 insulin) OR TITLE(tablet W/2 insulin) OR TITLE(spray W/2 insulin)) AND (KEY("type 1 diabetes") OR TITLE(diabet* W/3 1) OR TITLE(diabet* W/3 i) OR TITLE(diabet* W/3 i) OR TITLE(diabet* W/3 juvenile) OR TITLE(diabet* W/3 brittle) OR TITLE(diabet* W/3 autoimmune)) AND (KEY("controlled trial") OR KEY("clinical trial") OR TITLE(trial))

Diabetes mellitus tipo 1, RSL

1. (KEY("oral insulin") OR KEY("buccal insulin") OR TITLE(oral W/2 insulin) OR TITLE(buccal W/2 insulin) OR TITLE(pill W/2 insulin) OR TITLE(tablet W/2 insulin) OR TITLE(spray W/2 insulin)) AND (KEY("type 1 diabetes") OR TITLE(diabet* W/3 1) OR TITLE(diabet* W/3 i) OR TITLE(diabet* W/3 i) OR TITLE(diabet* W/3 juvenile) OR TITLE(diabet* W/3 brittle) OR TITLE(diabet* W/3 autoimmune)) AND (KEY("systematic review") OR TITLE("systematic review"))

Diabetes mellitus tipo 2, ECAs

1. (KEY("oral insulin") OR KEY("buccal insulin") OR TITLE(oral W/2 insulin) OR TITLE(buccal W/2 insulin) OR TITLE(pill W/2 insulin) OR TITLE(tablet W/2 insulin) OR TITLE(spray W/2 insulin)) AND (KEY("type 2 diabetes") OR TITLE(diabet* W/3 2) OR TITLE(diabet* W/3 ii) OR TITLE(diabet* W/3 ii) OR TITLE(diabet* W/3 adult)) AND (KEY("controlled trial") OR KEY("clinical trial") OR TITLE(trial))

Diabetes mellitus tipo 2, RSL

1. (KEY("oral insulin") OR KEY("buccal insulin") OR TITLE(oral W/2 insulin) OR TITLE(buccal W/2 insulin) OR TITLE(pill W/2 insulin) OR TITLE(tablet W/2 insulin) OR TITLE(spray W/2 insulin)) AND (KEY("type 2 diabetes") OR TITLE(diabet* W/3 2) OR TITLE(diabet* W/3 ii) OR TITLE(diabet* W/3 ii) OR TITLE(diabet* W/3 adult)) AND (KEY("systematic review") OR TITLE("systematic review"))

Current Contents y WEB of SCIENCE

Diabetes mellitus tipo 1

- #1. TS=(diabet* same 1) OR TS=(diabet* same i)
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, IC, CCR-EXPANDED Timespan=All Years.
- #2. TS=("oral insulin" or "buccal insulin" or "spray insulin" or "insulin tablet" or "insulin pill")
Databases=SCI-EXPANDED, CPCI-S Timespan=All Years.
- #3. TS=(trial or review) Databases=SCI-EXPANDED, CPCI-S Timespan=All Years.
- #4. #1 and #2 and #3 Databases=SCI-EXPANDED, CPCI-S Timespan=All Years.

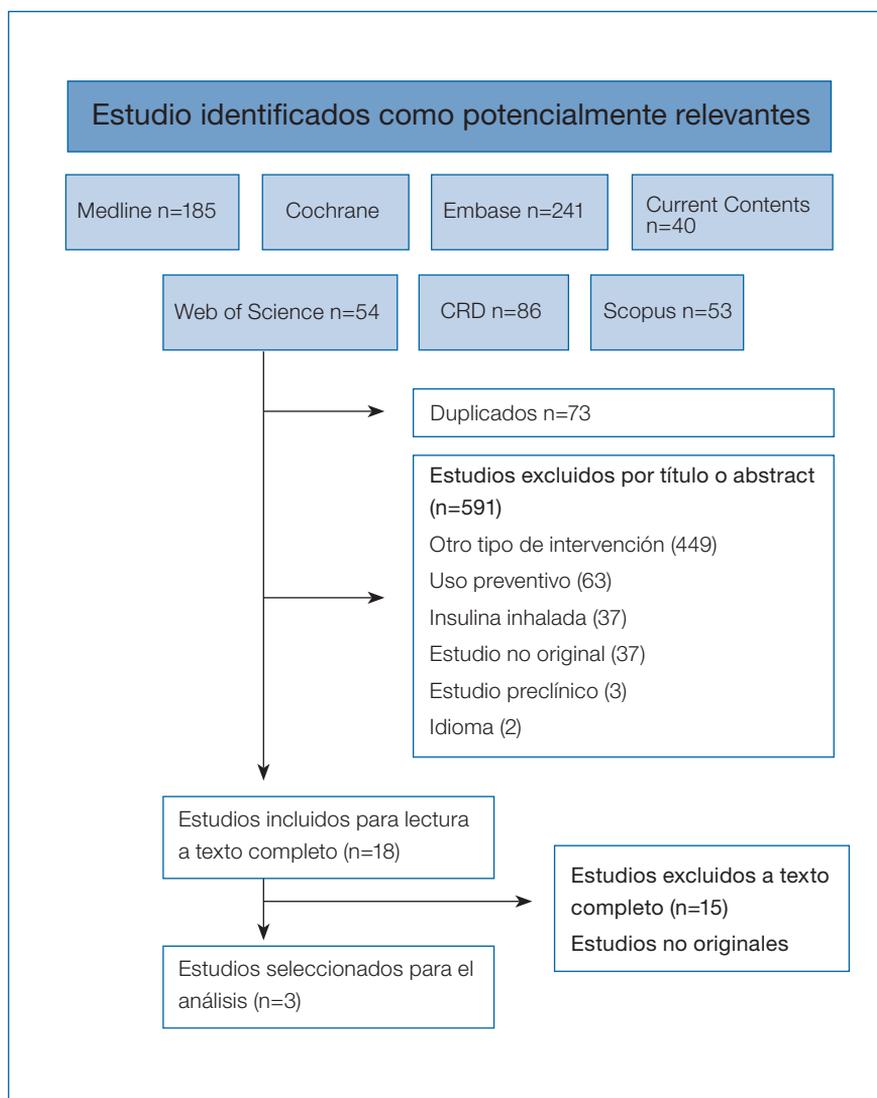
Diabetes mellitus tipo 2

- #1. TS=(diabet* same 2) OR TS=(diabet* same ii)
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, IC, CCR-EXPANDED Timespan=All Years
- #2. TS=("oral insulin" or "buccal insulin" or "spray insulin" or "insulin tablet" or "insulin pill")
Databases=SCI-EXPANDED, CPCI-S Timespan=All Years
- #3. TS=(trial or review) Databases=SCI-EXPANDED, CPCI-S
Timespan=All Years
- #4. #1 and #2 and #3 Databases=SCI-EXPANDED, CPCI-S
Timespan=All Years

CRD

#1. (diabetes in Title, Abstract or Keywords and ("oral insulin" in Title, Abstract or Keywords or "buccal insulin" in Title, Abstract or Keywords or "insulin tablet" in Title, Abstract or Keywords or "insulin pill" in Title, Abstract or Keywords or "insulin spray" in Title, Abstract or Keywords))

Anexo 2. Selección de artículos originales





9 788496 199068

Precio: 10 €