
INSULINA INHALADA: ¿UNA NUEVA OPCION TERAPEUTICA?

Laura Carolina Abad, Teresa Mabel Canteros, Natalia Carolina Ayala, María Inés Vizcaino
Dra. María del Carmen Almirón Foutel

INTRODUCCION

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más frecuente y la insulina es la piedra angular de su terapéutica.

El tratamiento con dicha hormona está indicado en todo paciente con diabetes mellitus tipo I (DMT I), paciente con diabetes mellitus tipo II (DMT II) que no se controla de manera adecuada con dieta, ejercicio, hipoglucemiantes orales, o ambos; paciente con DMT postpancreatectomía, DMT gestacional, cetoacidosis diabética, es de gran importancia en coma hiperglucémico no cetósico, y en período perioperatorio en DMT tipo I y II. Los tratamientos a largo plazo utilizan la vía subcutánea, pero cuando se requiere pueden utilizarse la vía intravenosa o intramuscular.¹

El objetivo de la terapéutica es la normalización de la glucemia, y de todos los aspectos negativos del metabolismo, para esto, son necesarios esquemas que utilizan múltiples dosis de insulina diarias administradas por vía subcutánea. Muchos pacientes, particularmente aquellos que siguen un régimen terapéutico intensivo (Terapia Intensiva con Insulina), encuentran este tipo de tratamiento como molesto, incómodo y doloroso, además esta vía de administración conlleva efectos adversos como la lipoatrofia y la lipohipertrofia del tejido celular subcutáneo, como resultado, la adhesión al tratamiento disminuye, y con ello se obtienen resultados subóptimos.²

Es así que desde el año 1925, varios investigadores han examinado la posibilidad de administrar insulina por medio de aerosoles o en forma inhalada como una alternativa a la inyección subcutánea, basados fundamentalmente en la ausencia del dolor.

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo evaluar las ventajas y desventajas de la insulina inhalada como opción terapéutica en la diabetes mellitus.

MATERIAL Y METODOS

Para la confección de esta revisión se han utilizado bibliografía clásica de clínica médica, ensayos clínicos controlados randomizados, estudios multicéntricos, doble ciego y metaanálisis; los mismos fueron extraídos por métodos de búsqueda electrónica a través del buscador PubMed utilizando las palabras clave: inhaled insulin, aerosolised insulin. La búsqueda se restringió a artículos publicados en el período comprendido entre enero 1998 hasta junio de 2004 .

DESARROLLO

En la actualidad, la producción de nuevas drogas está sujeta a métodos científicos perfectamente reglados y antes de que una nueva droga sea usada clínicamente en gran escala, debe pasar por una serie de etapas experimentales claramente definidas y que tienen por objeto su caracterización definitiva.

El estudio de la insulina inhalada se encuentra en la etapa 3 del Contralor de Drogas y Medicamentos, según la bibliografía revisada. En esta etapa la droga llega al hombre y se la prueba en personas normales, enfermos individuales y pacientes en grupos. Las más importantes son las pruebas de doble ciego cruzada.

En líneas generales, los trabajos científicos sobre el tema, utilizan insulina inhalada preprandial más una dosis de insulina ultra lenta vespertina y los comparan con 2 ó 3 inyecciones subcutáneas de insulina corriente preprandial más una dosis de insulina ultralenta vespertina, por un período de 12 semanas.

Para la forma inhalatoria de la insulina, se presentan dos vías de administración: la intranasal y la intrapulmonar. La administración intranasal es muy accesible, pero presenta una superficie de absorción relativamente pequeña (aproximadamente 150 cm²) en comparación con la superficie alveolar (aproximadamente 75 m²), además en esta última las moléculas presentan un tiempo de residencia más largo debido a que los mecanismos de limpieza mucociliar son mínimos y más lentos que los de la nariz. Ya en el año 1985 se vio que la administración de insulina por vía nasal, si bien descendía los niveles de glucosa, debido a los compuestos que se debían agregar para aumentar la absorción, los pacientes presentaban irritación y congestión nasal; a pesar de esto, para la época, la vía nasal era la más promisoriosa³

La vía intrapulmonar requiere la inhalación oral de la droga aerosolizada. Actualmente, es la vía que se prefiere al realizar ensayos clínicos, ya que es bien tolerada; esto lo observaron Cefalu y col. en un ensayo clínico controlado randomizado (n=26) con pacientes diabéticos tipo II y Skyler y col. en otro ensayo terapéutico randomizado (n=73) con pacientes diabéticos tipo I. Ambos de 3 meses de duración. No se cuentan con trabajos de mayor duración debido a que la investigación se encuentra en fase 3.^{4,5}

Tanto el tamaño de las partículas, la velocidad del aerosol, y el flujo inspiratorio son los

determinantes mayores de entrega del aerosol a los pulmones. Teniendo en cuenta estos factores, en diversos ensayos clínicos se investigaron la posibilidad de obtener valores normales de glucemia en pacientes diabéticos, a través de nuevas formulaciones de insulina humana regular y sistemas inhaladores. Uno de ellos (n = 5) comparó una nueva formulación de insulina inhalada (Technosphere) más un inhalador adaptado, con inyecciones subcutáneas e intravenosas, resultando que si bien con las tres se alcanzaban los valores de glucemia normal, se diferenciaron en: el pico de acción, que fue más corto para la intravenosa y la Technosphere, en comparación con la subcutánea (p<0.0002) y en la duración del efecto que, luego de las 3 horas fue también mayor para las 2 primeras en comparación con la subcutánea (p<0.04).⁶

Una vez analizadas las vías de administración, es importante destacar la biodisponibilidad de la insulina inhalada, para esto se la compara con la subcutánea, que es la utilizada por los pacientes en la actualidad. Muchos investigadores se avocaron a este tema en particular. Laube y col, en un ensayo clínico (n=7), comparando la inhalación de 1.0 U/Kg de insulina porcina, con la inyección subcutánea de 0.1U/Kg de insulina, comprobaron que el pico de acción era similar para ambos métodos, alcanzándose en 43 +/- 16 minutos y en 64 +/- 40 minutos respectivamente. La biodisponibilidad de la insulina inhalada llegó al 14,7% +/- 5,8% en relación a la subcutánea (p <0.05). Una biodisponibilidad de solo un 20% de la inhalada respecto de la subcutánea, demostrándose que la primera requiere mayores dosis para ser eficaz.⁷

En cuanto a los efectos adverso, algunos trabajos han registrados casos de hipoglucemia con la insulina inhalada, pero el pulmón ha demostrado soportar mucho mejor la insulina en comparación con la vía subcutánea.^{5,8}

CONCLUSION

La terapéutica actual de al diabetes mellitus, como ya se ha visto en este trabajo, se basa en las inyecciones subcutáneas de insulina, no se ha demostrado que la insulina inhalada pueda reemplazar a estas por completo, si no más bien su papel sería el de disminuir el número de inyecciones diarias, a solo una por la noche.

Entre las desventajas cabe destacar la reducida biodisponibilidad que presenta, comparada con la subcutánea, esto implica más do-

sis, y por lo tanto un mayor costo para esta nueva vía de administración. El problema aumenta, teniendo en cuenta que al ser la enfermedad endocrina más frecuente, muchos pacientes se verían afectados.

Aún se necesitan datos sobre los efectos adversos a largo plazo, para concluir que la intrapulmonar es una vía de administración inocua, al utilizar esta hormona.

Entre las ventajas se destacan: un potencial mayor control de los niveles de glucemia y principalmente la abolición del dolor y el disconfort asociados a las múltiples inyecciones de la terapia intensiva con insulina, mejorando la calidad de vida de los pacientes y logrando una mayor adhesión al tratamiento.

Pero, es aún muy temprano para concluir que la insulina inhalada es tan buena como las inyecciones convencionales; por lo que se necesitan más estudios, de mayor período de tiempo y con mayor número de pacientes, que determinen el costo-efectividad de la vía y sus efectos adversos a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Hardman J, Limbird L. "Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica". Vol II -. 9ª Ed. Mc Graw -Hill. Interamericana. 1996, México DF. 1581 - 1603.
2. Lawrence M. Tierney, Jr. "Diagnostico clínico y tratamiento" 37ª Ed. Editorial Manual Moderno. 2002, 1169 - 1211
3. Salzman R, Manson JE, Griffing GT, Kimmerle R, Ruderman N, McCall A, Stoltz EI, Mullin C, Small D, Armstrong J, and et al. Intranasal aerosolized insulin. Mixed - meal studies and long - term use in type I diabetes. NEJM 1985 Apr, 312 (17): 1078 - 84.
4. Cefalu Wt, Skyler JS, Kourides IA, Landschutz WH, Blagtas CC, Cheng S, Gelfand RA; inhaled Insulin Study Group. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2001 Feb 6; 134 (3): 203 -7.
5. Skyler J, Cefalu W, Kourides I, Landschutz W, Balagtas C, Cheng S, Gelfann R, Inhaled insulin phase II Study Group. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof - of - concept study. Lancet. 2001 Feb 3; 357 (9253): 324 - 5.
6. Steiner S, Pflutzner A, Wilson BR, Harzer O, Heinemann L, Rave K. Technosphere/Insulin proof of concept study with a new insulin formulation for pulmonary delivery. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2002 Jan; 110(1): 17 -21.
7. Laube BL, Benedict GW, Dobs As. Time to peak insulin level, relative bioavailability, and effect of site of deposition of nebulized insulin in patients with noninsulin - dependent diabetes mellitus. J Aerosol Med. 1998 Fall; 11 (3): 153 - 73.
8. Henry RR, Mudaliar SR, Howland WC 3rd, Chu N, Kim D, An B, Reinhardt RR. Inhaled insulin using the AERx Insulin Diabetes Management System in healthy and asthmatic subjects. Diabetes Care. 2003 Mar; 26(3): 764 - 9.