



TRATAMIENTO DE LA DIABETES CON INSULINA AEROSOLIZADA

Palabras claves: diabetes, insulina aerosolizada

De todos los pacientes que presentan diagnóstico de diabetes mellitus, el 6-12% presentan diabetes mellitus tipo I o insulino-dependiente (DMID). Estos pacientes requieren inyecciones de insulina para lograr el glucémico desde el momento en que se realiza el diagnóstico. Además, los pacientes que presentan diabetes mellitus no insulino dependientes (DMNID), inicialmente pueden controlarse con cambios en la dieta, ejercicio físico y con la administración de drogas hipoglucemiantes orales; pero como la enfermedad progresa, en algún momento de su evolución requerirán la administración de insulina para controlar sus niveles de glucosa.

Muchos pacientes, particularmente aquellos que deben inyectarse insulina varias veces al día, encuentran a este tipo de tratamiento como molesto, incómodo, y doloroso. Como resultado, la adhesión del paciente al tratamiento disminuye, y con ello se obtienen resultados subóptimos.

Desde 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, para la administración a la circulación sistémica, basados fundamentalmente en la ausencia de dolor.

Con los mismos fundamentos, esta vía de administración ha sido estudiada para otras drogas (proteínas y péptidos) que solo se pueden aplicar en forma inyectable o parenteral como la calcitonina para la enfermedad de Paget y la osteoporosis; el acetato de leuprolide para el cáncer de próstata, cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, y esterilidad; factor liberador de la hormona de crecimiento para el tratamiento de la estatura corta; y la morfina para lograr analgesia.

Junto con la insulina, estos péptidos parecen ser buenos candidatos para la administración por medio de aerosoles y el tratamiento sistémico de enfermedades debido a su relativamente elevada biodisponibilidad después de la inhalación comparadas con otras proteínas, y el grado de biodisponibilidad parece estar asociado con el peso molecular (la biodisponibilidad disminuye a medida que aumenta el peso molecular de la molécula inhalada).

De la forma inhalatoria tenemos 2 vías de administración: intranasal e intrapulmonar. La administración intranasal presenta la ventaja de la accesibilidad de la cavidad nasal. La desventaja a la entrega intranasal es que la superficie para absorción es relativamente pequeña (aproximadamente 150 cm²) comparados con la región alveolar del pulmón que tiene una superficie de absorción de aproximadamente 75 m². La otra desventaja a la administración intranasal es que la droga necesita ser absorbida rápidamente (en aproximadamente 15 a 20 min) o será removida hacia la nasofaringe por los mecanismos de limpieza mucociliar rápidos en la nariz y se tragará. Esto contrasta con las drogas que se depositan en la región alveolar de los pulmones donde las moléculas presentan un tiempo de residencia más largo debido a que los mecanismos de limpieza mucociliar son mínimos.

Se ha demostrado que la administración de insulina por vía nasal en una dosis de 0,5 a 1,0 UI/kg descende los niveles plasmáticos de glucosa al 50%, pero debido a los compuestos que se deben agregar para aumentar la absorción los pacientes presentan irritación en la nariz y congestión nasal como efectos colaterales. Por esta razón, la administración intranasal no parece ser la mejor opción por entregar insulina aerosolizada.

La ruta intrapulmonar requiere la inhalación oral de la droga aerosolizada, que también tiene sus desventajas porque las partículas con un tamaño $> 5 \mu\text{m}$ impactan en la faringe y no penetra a las vía aérea inferior. Tanto el tamaño de partícula del aerosol, la velocidad del aerosol, y el flujo inspiratorio son los determinantes mayores de entrega del aerosol a los pulmones.

Teniendo en cuenta estos factores, Beth L. Laube y col. reexaminaron la posibilidad de normalizar glucosa en plasma en pacientes con diabetes por medio de la entrega insulina aerosolizada intrapulmonar mediante un dispositivo que produjo partículas pequeñas para evitar impactación en la boca, minimizando el depósito en la orofaringe y aumentando al máximo la entrega al pulmón. Por medio de un separador se redujo la velocidad del aerosol y las pérdidas adicionales en la boca.

Los resultados indicaron que los niveles de glucosa de ayuno podrían ser normalizados por medio de la entrega intrapulmonar de 1,0 UI/kg de insulina en aerosol en pacientes con DMNID.

Comparando la administración intrapulmonar con la inyección subcutánea (SC), la primera obtiene un pico de niveles de insulina en forma más rápida debido a que la absorción pulmonar es más rápida. El promedio de disminución de los niveles de glucosa es de $54 \pm 16\%$ con la insulina inhalada y $40 \pm 20\%$ después de la inyección SC. Los tiempos para obtener los niveles pico de insulina no fueron estadísticamente diferentes para los dos modos de administración de insulina, en promedio $43 \pm 16 \text{ min}$ para el aerosol y $64 \pm 40 \text{ min}$ para la vía SC.

La biodisponibilidad de la dosis inhalada de insulina aerosolizada en varios estudios realizados es de aproximadamente 20%, comparado con la administración de insulina subcutánea de insulina. Estos estudios se realizaron en sujetos no fumadores. Esto es importante porque los pulmones de los fumadores incrementa significativamente la biodisponibilidad de la insulina nebulizada debido a que presentan la mucosa pulmonar dañada.

La reducida biodisponibilidad de la insulina inhalada comparada con la administración subcutánea puede incrementar el costo de esta forma de administración. Esto se compensaría con la eliminación del dolor y el discomfort asociado con las inyecciones y por el potencial mayor control de los niveles de glucemia que pueden ser obtenidos.

No se han reportado efectos adversos con la insulina inhalada, tanto episodios de hipoglucemia como en la función pulmonar. El pulmón a mostrado ser relativamente inmunotolerante en comparación con el compartimiento subcutáneo más reactivo.

Futuras investigaciones a realizarse deben estar dirigidas en diseñar el dispositivo de inhalación más adecuado, nuevas formulaciones de insulina solubilizada para que se pueda obtener el tamaño de partículas óptimo, y en comprobar los efectos a largo plazo en la función pulmonar del depósito de insulina en el pulmón, con un número mayor de pacientes y considerando casos especiales como pacientes con enfermedades pulmonares.

Dr. Guillermo Firman
ENE-2003

Bibliografía:

1. Laube BL. Treating Diabetes With Aerosolized Insulin. Chest. 2001;120:99S-106S
2. Gerich JE. Novel insulins: expanding options in diabetes management. Am J Med 2002 Sep;113(4):308-16
3. Laube BL, Georgopoulos A, Adams GK 3rd. Preliminary study of the efficacy of insulin aerosol delivered by oral inhalation in diabetic patients. JAMA 1993 Apr 28;269(16):2106-9