

Insulina inhalada y sus efectos sobre el pulmón

Enrique González Sarmiento

Instituto de Endocrinología y Nutrición (IEN). Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid. España.

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica, crónica y progresiva, muy prevalente, con una elevada morbimortalidad, que está adquiriendo proporciones de auténtica epidemia¹. Para controlar las alteraciones metabólicas agudas y evitar las crónicas vasculares, es preciso un diagnóstico precoz, con una asistencia médica continuada y un tratamiento que es complejo y multifactorial, con el difícil objetivo teórico de conseguir una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 7% o inferior. Esta dificultad es mayor en los pacientes con diabetes tipo 1 y en aquéllos con diabetes tipo 2 que precisan tratamiento con insulina, debido a varios factores: la ansiedad que generan los pinchazos por el dolor, el mayor riesgo de hipoglucemias, la creencia errónea de que cuando se precisa es que se ha alcanzado un grado importante de empeoramiento de la enfermedad y un cierto estado de “esclavización” social. Todo ello ha llevado, prácticamente desde su descubrimiento, a intentos para desarrollar insulinas que no precisen inyecciones para su administración. La mayor parte de ellos han fracasado, menos los sistemas de inhalación, que han permitido desarrollar insulinas recombinantes humanas de acción rápida (preprandiales) inhaladas (IH), líquidas o en polvo seco, como Exubera[®], AERx[®] (iDMS, de *insulin diabetes management system*) y AIR[®] (HIIP, de *human insulin inhalation powder*), entre otras. Recientemente la primera ha sido aceptada, como una alternativa a la insulina preprandial subcutánea (ISC), en EE.UU. y en la Unión Europea.

La vía pulmonar ha demostrado que es eficaz para la administración y absorción de la insulina en forma de aerosol, al igual que lo es para otras moléculas. Esto es debido a que el pulmón tiene una gran superficie de absorción (40-140 m²), formada por más de 500 millones de alvéolos, una barrera epitelial delgada (0,1-0,3 μ m), una buena vascularización, escasas proteasas y aclaramiento mucociliar, y una excelente biodisponibilidad, y evita la vía hepática, lo que hace que se absorba rápidamente y sea eficaz como insulina preprandial². Debido a que la mayor parte queda retenida en la orofaringe y en el aparato respiratorio superior y medio, su biodisponibilidad es de un 10% con respecto a la ISC. Su farmacocinética depende de varios factores: el diámetro de la partícula inhalada, entre 1 y 5 μ m (tamaño aerodinámico), necesario para lograr que llegue a los alvéolos y pase a la circulación sistémica; el patrón respiratorio del paciente, dado que la respiración controlada es necesaria para la respuesta reproductiva a la IH, y el aclaramiento del fármaco en el alvéolo, cuya vía más aceptada es la fagocitosis por los macrófagos (transcitosis), sin descartarse totalmente la difusión paracelular^{3,4}.

En los estudios experimentales con IH no se observan efectos toxicológicos generales o locales (pulmonares), modificaciones en los parámetros respiratorios, detección de anticuerpos o carcinogénesis, por lo que se considera eficaz y segura. La mayoría de los estudios clínicos sobre IH, en fases II y III, se han realizado en régimen abierto y no a doble ciego, en más de 3.200 pacientes adultos con diabetes tipos 1 y 2⁵⁻⁹, no fumadores, sin enfermedad pulmonar ni microvascular asociada, y han demostrado que su farmacocinética y farmacodinámica son más rápidas que las de la insulina regular y de acción similar a los análogos de insulina de acción ultrarrápida (lispro y aspro) subcutánea. La concentración plasmática máxima (C_{max}) de insulina (mU/l) obtenida con la IH fue superior y se alcanzó antes que con la ISC, así como el área bajo la curva (mU/l-h) (ABC_{0-2h}). La ABC_{0-6h} fue similar en ambas, al igual que la variabilidad individual. Por ello su perfil se acerca más a la respuesta fisiológica de los alimentos que al obtenido con las ISC.

Su eficacia en los pacientes con diabetes tipos 1 y 2, medida por los cambios en la HbA_{1c} desde el valor basal, por el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA_{1c} del 7% o inferior, por la glucemia pre y posprandial, y por el porcentaje de intensidad de hipoglucemias, ha sido similar a la obtenida con ISC. Se han detectado incrementos significativos de anticuerpos anti-insulina inmunoglobulina G¹⁰, de mayor intensidad en la diabetes tipo 1 que en la tipo 2, que se estabilizaron en 6-12 semanas, sin tener repercusión en los parámetros metabólicos (HbA_{1c}, glucemia pre y posprandial) ni respiratorios. Revierten tras la interrupción del tratamiento.

Para estudiar sus efectos sobre la función respiratoria, en comparación con la ISC, se hicieron más de 43.000 evaluaciones en unos 4.000 adultos con diabetes tipos 1 y 2, asimismo sin enfermedad respiratoria o vascular asociada, caracterizando los cambios y su reversibilidad, a corto (6 meses de tratamiento) y largo plazo (2-4 años). Los criterios de valoración principal fueron la medida del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), para evaluar la función respiratoria, y la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono, para medir el intercambio de gases en los alvéolos. A partir de

Correspondencia: Prof. E. González Sarmiento.
Instituto de Endocrinología y Nutrición (IEN). Facultad de Medicina.
Ramón y Cajal, 7. 47005 Valladolid. España.
Correo electrónico: engronz@meb.uva.es

Recibido: 12-6-2007; aceptado para su publicación: 19-6-2007.

la primera semana¹⁰⁻¹² se observaron pequeños descensos, con respecto al comparador, del FEV₁ (< 1-5%), no progresivos, que se estabilizaron a los 3-6 meses y fueron reversibles, en pocos días, tras la retirada del medicamento. No hubo evidencia de efectos agudos postinhalación sobre los parámetros respiratorios a los 10 y a los 60 min. Por ello se aconseja realizar una espirometría basal, antes del tratamiento con IH, a fin de descartar la presencia de enfermedad respiratoria previa y para comparación posterior. Se deberá repetir a los 6 meses. Si en este tiempo el FEV₁ disminuye menos del 15%, se hará un control anual; a los 3 meses si disminuye un 15-20%, y se deberá interrumpir el tratamiento si en 2 determinaciones diferentes desciende un 20% o más.

La tos irritativa, de intensidad leve a moderada, fue el efecto secundario más frecuentemente detectado. Aparece al poco tiempo de la inhalación, disminuye con el tiempo y sólo el 1% de los pacientes interrumpió el tratamiento por este motivo. No se asocia a alteración de la función pulmonar. No se han detectado acontecimientos adversos, salvo ligera sequedad de boca y faringe, y los propios de la insulina¹⁰.

Dado que la comorbilidad de diabetes y enfermedad respiratoria es muy elevada, ya que el 14,1% de los diabéticos ingresa por afecciones respiratorias¹³, que son la segunda causa de muerte, tras los procesos cardiovasculares, y puesto que hay un porcentaje importante de fumadores, creemos que se han realizado pocos estudios con IH en estos grupos de población. Los resultados obtenidos, como luego veremos, permiten ser optimistas, pero hay que valorarlos con cautela. Se precisan estudios de población más amplios para evaluar su verdadera eficacia. Los pocos ensayos publicados se han realizado con insulina Exubera®, insulina AERx® (iDMS) e insulina AIR® (HIIP). Tampoco existe ningún trabajo en la literatura médica que haya estudiado la comorbilidad de diabetes y enfermedad vascular de pequeño vaso (microangiopatía diabética), tan frecuentemente asociadas, y que, por ser universal, pudiera afectar a los capilares que estructuran la membrana alveolocapilar, con repercusión negativa sobre la difusión y, secundariamente, sobre la farmacocinética y farmacodinámica de la IH.

Por ello es difícil responder a las siguientes preguntas: ¿qué impacto pueden tener las IH sobre la función respiratoria en diabéticos con comorbilidad pulmonar o vascular? ¿Están indicadas en este tipo de pacientes? ¿Son eficaces en ellos?

1. Insulina inhalada y tabaquismo. Los efectos agudos del tabaco incluyen: irritación de la mucosa, cambios en el tono muscular, vasoconstricción creciente y efectos nocivos sobre la distribución regional del flujo de la sangre¹⁴. En los fumadores la farmacocinética y farmacodinámica de la IH están alteradas, aumentando su biodisponibilidad, con el consiguiente incremento de hipoglucemias, que ceden al dejar de fumar. Estudios aleatorizados¹⁵⁻¹⁸ y cruzados realizados en sujetos sanos y en diabéticos fumadores y no fumadores han demostrado que el tiempo que tarda, tras la inhalación, en alcanzar los valores máximos de insulina plasmática fue menor en los fumadores, indepen-

dientemente de si acababan o no de fumar, que en los no fumadores. La C_{máx} de insulina se triplicó en los fumadores, lo que se postula que pudiera deberse a los valores bajos de surfactante pulmonar, y disminuyó en un 23% como resultado de fumar inmediatamente antes de la inhalación, lo que es probable que se deba a un fenómeno puramente físico de las partículas del humo en los alvéolos¹⁵⁻¹⁸.

2. Insulina inhalada y asma. Uno de los estudios más importantes sobre la farmacocinética y farmacodinámica de la IH en pacientes con asma es el de Henry et al¹⁹. Compararon a sujetos no diabéticos, con asma estable, leve o moderada, y a no asmáticos. El tiempo que se tardó en alcanzar los valores máximos de insulina plasmática tras la inhalación de 1,57 mg de la IH AERx (iDMS) fue de 55 min en ambos grupos, aunque absorbieron menos insulina los asmáticos, quizá debido a la restricción de la vía aérea¹⁷. La IH mostró una ABC₀₋₃₆₀ mayor para los sanos que para los asmáticos (p = 0,013), sin encontrar diferencias en la C_{máx} entre ambos grupos. En los sujetos sanos se observó una mayor reducción de la glucemia, medida por la ABC₀₋₃₆₀ (p = 0,007). La variabilidad intraindividual fue mayor en los asmáticos. Es posible que éstos necesiten inhalar más dosis de IH para conseguir el mismo control glucémico que los pacientes con función respiratoria normal¹⁸.

Es interesante el efecto que algún fármaco broncodilatador tiene sobre la IH en pacientes con asma, aunque está muy poco estudiado. Fountaine et al²⁰ compararon el efecto de inhalar, inmediatamente antes o después de la IH, 180 µg de albuterol (betaagonista de acción corta) o 440 µg de fluticasona (corticoide inhalado) sobre la farmacocinética, en un estudio abierto, cruzado y aleatorizado con 67 voluntarios, no diabéticos, con asma leve y moderada. Sólo en el primer caso mejoró el perfil farmacocinético de la IH, incrementando la C_{máx} y la ABC₀₋₃₆₀ en un 25-30% en los asmáticos leves y en un 45-50% en aquéllos con asma moderada.

En los asmáticos no se observaron cambios significativos en los valores de FEV₁, capacidad vital forzada (FVC) y FEV₁/FVC a los 30, 60 y 360 min de la inhalación con respecto a los basales (30 min antes de la dosis), ni siquiera con dosis mayores (135 IU), y tampoco episodios de hiperreactividad bronquial^{15,20}.

3. Insulina inhalada y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El único trabajo en la literatura médica sobre IH y EPOC es el de Rave et al²¹, en el que comparan la farmacocinética y farmacodinámica de la IH AIR® (iDMS) con la ISC lispro en 15 sujetos sanos no fumadores y en 30 pacientes con EPOC moderada (IIA o IIB), no fumadores (15 con bronquitis crónica y 15 con enfisema). En el estudio se aprecia una reducción de la absorción y de los efectos metabólicos en los pacientes con EPOC, y más en aquéllos con bronquitis crónica que en los afectados de enfisema. Aunque el FEV₁ y la FVC disminuyeron en ambos grupos de EPOC, la reducción no fue significativa. Los autores sólo relacionan la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono con la respuesta farmacocinética, incluidas la ABC desde el tiempo de dosificación hasta el último tiempo de muestreo (ABC_{0-t}) y la C_{máx}, lo que

podría explicar, al menos en parte, la reducida viabilidad de la IH en pacientes con EPOC. Los autores lo justifican por las alteraciones estructurales pulmonares que presentan, entre ellas las barreras para la difusión y alteraciones en la circulación capilar pulmonar.

4. *Insulina inhalada en infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS)*. Aunque la IH se ha diseñado para que llegue a las zonas más profundas del pulmón y no para que se deposite en las vías aéreas superiores, es esencial saber el efecto de las ITRS sobre su farmacocinética y farmacodinámica. McElduff et al²² lo estudiaron en 20 voluntarios sanos durante un episodio de ITRS espontánea y tras la recuperación, sin encontrar diferencias significativas. Además, en pacientes con diabetes tipos 1 y 2, con o sin ITRS, tratados con IH o con ISC el número y la intensidad de las hipoglucemias fueron similares. Creemos que este hecho es importante, dada la frecuencia de ITRS en estos pacientes.

Como consecuencia de lo anterior, la IH está contraindicada en fumadores activos o que fumaran en los 6 meses previos al tratamiento, en el asma grave, inestable o no controlada, en la EPOC de grados III-IV (clasificación GOLD –Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease–)¹⁸ y en niños y embarazadas por falta de ensayos clínicos en ellos.

Creemos que los pocos estudios realizados, con un número pequeño de pacientes, no son suficientes para poder sacar conclusiones y valoraciones definitivas de la respuesta a la IH en pacientes diabéticos con enfermedad pulmonar y/o microvascular asociada, por lo que es necesario efectuar estudios más amplios y a más largo plazo. Es probable que en ellos la IH, como insulina preprandial, pueda ser un buen complemento de la insulina basal o semilenta subcutánea; en diabéticos tipo 1 con regímenes de insulina intensiva, y en diabéticos tipo 2 como complemento al tratamiento con antidiabéticos orales. Además, es una insulina bien aceptada por ambos tipos de diabéticos^{5,6,23-25}. La disminución del número de inyecciones supone un menor grado de “esclavización” y mejor calidad de vida. Ello llevaría a un mejor cumplimiento terapéutico, a un mejor control metabólico y, probablemente, a una reducción de la morbimortalidad por complicaciones metabólicas y vasculares.

BIBLIOGRAFÍA

- Zimmet P, Alberti KG, Shaw S. Global and social implications of diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-7.
- Patton JS, Bukar JG, Eldon MA. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled insulin. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43:781-801.
- Strack TR. Inhaled human insulin. *Drugs of Today*. 2006;42: 207-21.
- Barnett AH. Exubera inhaled insulin: a review. *Int J Clin Pract*. 2004;58:394-401.
- Quattrin T, Bélanger A, Bohannon NJ, Schwartz SL; Exubera Phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2004;27:2622-7.
- Skyler JS, Jovanovic L, Klioze S, Reis J, Duggan W. Inhaled Human Insulin Type 1 Diabetes Study Group. Two-year safety and efficacy of inhaled human insulin (Exubera) in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:579-85.
- Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, Clement SC, Moore P, Bowering CK, et al. Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2005;143: 549-58.
- DeFronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT, Pullman J, Lerman S, Bode BW, et al. Exubera Phase III Study Group. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise: a 12-week, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2005;28:1922-8.
- Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS, et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2004;27:2356-62.
- Duna C, Curran MP. Inhaled human insulin (Exubera®). A review of its use in adult patients with diabetes mellitus. *Drugs*. 2006; 66:1013-32.
- Riese RJ, Teeter JG, England RD. Inhaled insulin does not induce immediate airway responsiveness in patients with type 1 diabetes mellitus. *Eur Respir J*. 2005;26 Suppl 49:582.
- Dreyer M. Exubera® Phase 3 Study Group. Efficacy and 2-year pulmonary safety data of inhaled insulin as adjunctive therapy with metformin or glibenclamide in type 2 diabetes patients poorly controlled with oral monotherapy. *Diabetologia*. 2004;47 Suppl 1:A44.
- Hinojosa Mena-Bernal MC, González Sarmiento E, Hinojosa Mena-Bernal J. Estudio epidemiológico de la población diabética ingresada en el Hospital Universitario de Valladolid en el año 1997. *Endocrinol Nutr*. 2001;10:289-94.
- Kitamura S. Effects of cigarette smoking on metabolic events in the lung. *Environ Health Perspect*. 1987;72:283-96.
- Himmelmann A, Jendle J, Mellén A, Petersen AH, Dahl UL, Wollmer P. The impact of smoking on inhaled insulin. *Diabetes Care*. 2003;26:677-82.
- Becker RH, Sha S, Frick AD, Fountaine RJ. The effect of smoking cessation and subsequent resumption on absorption of inhaled insulin. *Diabetes Care*. 2006;9:277-82.
- Fabbri L. Pulmonary safety of inhaled insulins: a review of the current data. *Curr Med Res Opin*. 2006;22 Suppl 3:21-8.
- Exubera®. New York: Pfizer Lab., a division of Pfizer Inc.; 2006.
- Henry RR, Mudaliar SR, Howland WC, Chu N, Kim D, An B, et al. Inhaled insulin using the AERx Insulin Diabetes Management System in healthy and asthmatic subjects. *Diabetes Care*. 2003;26: 764-9.
- Fountaine R, Milton A, Wei G, Teeter J, Stolar M, Checchio T, et al. Pfizer Global Research and Development. Effects of albuterol and fluticasone on inhaled human insulin (Exubera® (insulin human(rDNA origin)) inhalation powder) pharmacokinetics in patients with mild to moderate asthma. *Actas de 66th Annual Scientific Sessions of the ADA*; 2006, junio 9-13; Washington. Washington: American Diabetes Association; 2006.
- Rave K, De la Peña A, Tibaldi FS, Zhang L, Silverman B, Hausmann M, et al. AIR® inhaled insulin in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacokinetics, glucodynamics, safety and tolerability. *Diabetes Care*. 2007;30:1777-82.
- McElduff A, Mather LE, Kam PC, Clauson P. Influence of acute upper respiratory tract infection on the absorption of inhaled insulin using the AERx insulin Diabetes Management System. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60:114.
- Freemantle N, Blonde L, Duhot D, Hompesch M, Eggertsen R, Hobbs FD, et al. Availability of inhaled insulin promotes greater perceived acceptance of insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:427-8.
- Rosenstock J, Cappelleri JC, Bolinder B, Gerber RA. Patient satisfaction and glycemic control after 1 year with inhaled insulin (Exubera) in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1318-23.
- Gerber RA, Cappelleri JC, Kourides IA, Gelfand RA. Treatment satisfaction with inhaled insulin in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2001;24:1556-9.