



# Insulina inhalada: Eficacia y seguridad pulmonar

*Ricardo Campos Cerdá,<sup>1</sup> Alfredo A Reza Albarrán,<sup>2</sup> Jaime Eduardo Morales Blanhir<sup>3</sup>*

**RESUMEN.** En el mundo, cerca de 177 millones de personas padecen diabetes mellitus. Hasta el momento, es una de las primeras 5 causas de muerte en los países desarrollados. La diabetes sin control se asocia con mayor morbilidad y mortalidad. La diabetes tipo 1 afecta aproximadamente a más de 18 millones de americanos, el mayor porcentaje son niños, adolescentes y adultos jóvenes. Los individuos con diabetes tipo 1 representan el 10% del total, con frecuencia algunos son renuentes a la utilización de insulina exógena para el control de su enfermedad. En la diabetes tipo 2 el porcentaje de presentación ha incrementado en las últimas décadas debido al aumento en el promedio de vida, mayor incidencia de obesidad disminución de la actividad física y cambios en el estilo de vida. En los Estados Unidos, el 19% de la población mayor de 65 años tiene diabetes y cuenta con una incidencia de 8,000 casos nuevos por año de diabéticos tipo 2. Se han reportado beneficios tanto en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, con el control estricto de la glucosa mostrado por una mayor sobrevida y menor número de complicaciones (neuropatía periférica, retinopatía, enfermedades cardiovasculares y renales). Para alcanzar dicho objetivo, son importantes las estrategias de tratamiento, pero durante varios años, se ha observado la dificultad en el apego al mismo. En aquellos pacientes que requieren terapia con insulina, ya sea monoterapia o en combinación con hipoglucemiantes orales, la no aceptación por parte del personal de salud, del paciente y de los familiares, dificultan llegar al control adecuado de los niveles de glucosa. La insulina inhalada, es una nueva opción terapéutica eficaz y segura en el control estricto y regulado de los niveles de glucosa en la diabetes mellitus. Este método de administración proporciona un efecto farmacológico comparable al de la insulina endógena, con posología similar al esquema habitual de insulina inyectable y/o de hipoglucemiantes orales. Con la insulina inhalada se tiene una mayor aceptación del paciente al tratamiento, es fácil su empleo, de aplicación no invasiva, con efectos colaterales leves, comparados con la insulina inyectable. Los resultados son satisfactorios en pacientes con diabéticos tipo 1 o tipo 2, en sus diferentes formas de administración: monoterapia, terapia combinada con hipoglucemiantes orales, o como terapia de rescate en pacientes con diabetes de difícil control. En pacientes sin enfermedad pulmonar, estudios a corto y largo plazo han confirmado su perfil de seguridad en el control de la glucosa, sin mostrar alteraciones de la función pulmonar. La experiencia clínica indica que la insulina inhalada es una opción terapéutica segura y eficaz en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2.

**Palabras clave:** *Insulina inhalada, diabetes mellitus, insulina subcutánea, eficacia, seguridad, función pulmonar.*

**ABSTRACT.** About 177 million people are affected by diabetes mellitus (DM) worldwide. DM is one of the 5 leading causes of overall mortality in developed countries. Uncontrolled DM is associated with higher morbidity and mortality. More than 18 million people are affected by type 1 diabetes in USA, the higher percentage being kids, adolescents and young adults. Individuals suffering from type 1 DM (10% of total) are often unwilling to use insulin in their treatment. Type 2 DM has increased over the last decades, due in part to the increase in life expectancy, a higher incidence of obesity and changes in life style including a decrease in physical activity. In the US 19% of the population over 65 years is diagnosed as diabetic and the reported incidence is 8,000 new type 2 DM cases per year. It has been reported that patients with type 1 and type 2 DM benefit from a strict blood glucose control, as evidenced by a higher percent of survival and less frequent complications (peripheral neuropathy, retinopathy, cardiovascular and renal diseases). To achieve this objective, treatment strategies are very important, however, the lack of adherence to treatment has been observed for several years. In those patients requiring insulin therapy either as monotherapy or in combination with other hypoglycemic agents, that lack of acceptance of this treatment prevents the patient from achieving an adequate control of blood glucose levels. Inhaled insulin is a new therapeutic option in a strict and regulated control of blood glucose levels in DM patients. This method of delivery provides a pharmacologic effect similar to endogenous insulin, dose administration is similar to the usual insulin scheme and/or other hypoglycemic agents. In addition, there is a higher degree of acceptance, ease of use, the method is non-invasive with few collateral effects compared to subcutaneous insulin. Encouraging results are shown

<sup>1</sup> Medicina Interna, Medicina Crítica, Residente de Cardiomedicina. Departamento de Neumología, INCMNSZ.

<sup>2</sup> Medicina Interna, Endocrinología y Especialista en Metabolismo Mineral. Médico adscrito al Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Jefe de la Clínica de Paratiroides y Hueso. Departamento de Endocrinología y Metabolismo, INCMNSZ.

<sup>3</sup> Medicina Interna, Neumología y Cardiomedicina. Profesor Titular de Cardiomedicina. Departamento de Neumología, INCMNSZ.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros:*

Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir. Departamento de Neumología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".  
Vasco de Quiroga Núm. 15, Tlalpan 14000, México, DF.

E-mail: [moralesjaime@usa.net](mailto:moralesjaime@usa.net)

in patients with type 1 and type 2 DM, either as monotherapy, combined therapy with hypoglycemic drugs, or as rescue therapy in patients exhibiting lack of control. In patients without lung disease, short and long term studies have confirmed the safety profile in the control of blood glucose, without abnormalities in lung function. Clinical experience suggests that inhaled insulin is a safety and efficacy therapeutic option in patients with type 1 and type 2 DM.

**Key words:** *Inhaled insulin, diabetes mellitus, subcutaneous insulin, efficacy, safety, pulmonary function.*

La diabetes mellitus (DM) es un problema epidemiológico que en últimas décadas se ha convertido en objetivo de investigaciones por las complicaciones asociadas, costo e impacto en la salud de la población.<sup>1</sup> Es una enfermedad compleja del metabolismo que puede asociarse a complicaciones crónicas micro y macrovasculares a largo plazo.<sup>2</sup> El control metabólico estricto retrasa o previene la aparición de estas complicaciones.<sup>3</sup> La American Diabetes Association (ADA) sugiere que la meta en cuanto a control glucémico sea un valor de hemoglobina glucosilada (Hg A<sub>1c</sub>) menor o igual a 7%, mientras que la International Diabetes Federation (IDF) y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) sugieren que dicho valor sea igual o menor a 6.5%.<sup>4</sup>

No es raro que la diabetes mellitus tipo 2 llegue a requerir el uso de insulina, probablemente por un proceso de "agotamiento" de la función de las células beta; en la diabetes tipo 1 es claro que el tratamiento es siempre con insulina.<sup>5</sup> La necesidad de la vía subcutánea para la aplicación de insulina dificulta la aceptación del tratamiento y la indicación de esquemas de tratamiento estricto, pues en ellos se requiere la administración de 3 ó 4 aplicaciones de insulina. Debido a ello, se han buscado nuevas vías de aplicación de insulina; se están desarrollando estudios clínicos con insulina por vía oral, mientras que el uso de insulina inhalada ha llegado a la etapa de aprobación para uso clínico.<sup>6,7</sup> Diversas compañías están estudiando formulaciones para uso de insulina inhalada, pero una de dichas formulaciones ha sido aprobada para su uso y se espera que en el transcurso de 2006 esté disponible en México para utilidad clínica.

La insulina es el tratamiento estándar en los pacientes con diabetes tipo 1 y forma parte del tratamiento en el 40% de los pacientes con diabetes tipo 2.<sup>8</sup> La terapia óptima con insulina requiere de múltiples aplicaciones subcutáneas, método molesto para la mayoría de los enfermos, especialmente aquéllos con factores de riesgo para abandonar el tratamiento (nivel socioeconómico bajo, miedo a las punciones repetidas, no aceptación de la enfermedad, etc.).<sup>9-11</sup> La adherencia en el tratamiento es difícil de mantener, lo que compromete el control glucémico óptimo.<sup>12</sup> Existen varias presentaciones de la insulina, con variaciones relacionadas al inicio de acción, vida media, actividad sobre la HbA<sub>1c</sub>, capacidad para disminuir la hiperglucemia posprandial y su utilidad en situaciones especiales (ej. embarazo). Durante los últimos años, se han realizado investigaciones en la

búsqueda de un método alternativo eficaz y seguro, para la administración de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.<sup>13</sup>

La insulina inhalada en presentación como polvo no hidratado, cuenta con un sistema de administración no invasivo, se absorbe a nivel capilar pulmonar, tiene corto tiempo de inicio de acción que permite un mejor control glucémico posprandial.<sup>14</sup> Cuenta con similitudes farmacocinéticas a la insulina endógena, un perfil farmacológico seguro, efectos comparables a la insulina subcutánea en el control de la glucosa y una mayor aceptación por el paciente.<sup>15</sup>

Estudios recientes han mostrado su efectividad en el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1, con resultados similares en comparación con insulina subcutánea de acción rápida, especialmente con esquemas preprandiales de acuerdo a la vigilancia estricta de los niveles de glucosa.<sup>16</sup> En pacientes con diabetes tipo 2, permite el control de los niveles de HbA<sub>1c</sub>, ya sea como terapia combinada a hipoglucemiantes orales (sulfonilureas, metformina o tiazolidinedionas) o terapia única; como tratamiento de rescate o como monoterapia en pacientes con falla al tratamiento no farmacológico.<sup>17</sup>

En la evaluación de seguridad de la insulina inhalada (INH), los indicadores empleados incluyeron incremento de peso (frecuentemente asociado a la hiperinsulinemia secundaria al empleo de insulina exógena), desarrollo de anticuerpos y evaluación de la función pulmonar por medio de parámetros espirométricos. Los ensayos clínicos no observaron incremento de peso. Se incrementaron los niveles de anticuerpos contra insulina, sin embargo, no impactó sobre su perfil farmacológico. No se demostró deterioro significativo de la función pulmonar evaluado por medio del volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y la difusión de monóxido de carbono (DLCO); su efecto colateral más frecuente, la tos, no influyó sobre el apego al tratamiento.<sup>18</sup>

## HISTORIA

El tratamiento con insulina se introdujo desde 1920, y formó parte de la revolución terapéutica de los pacientes diabéticos tipo 1. Inicialmente, con métodos de producción a partir de insulina de origen bovino y porcino, el tratamiento de la hiperglucemia y el control metabólico formó parte de las metas a cumplir en el control de la enfermedad. Despues de los años 80, con el desarrollo

de la medicina molecular y la producción de insulina de origen recombinante, disminuyó la formación de anticuerpos y reacciones alérgicas asociadas a la insulina de origen animal. El enfoque posterior fue destinado al control de la glucosa y a la disminución de las complicaciones crónicas asociadas a la enfermedad.<sup>19</sup>

Los primeros reportes sobre insulina inhalada se desarrollaron en Alemania en 1925, como parte de métodos alternativos de aplicación de insulina exógena. Gänsslen et al demostraron el potencial de la terapia con insulina inhalada en 5 pacientes con diabetes mellitus, y a pesar de la reducción en los niveles de glucosa, la biodisponibilidad, biovariabilidad y la disponibilidad del sistema de administración hicieron impráctico esta modalidad terapéutica. Basados en el antecedente de absorción de medicamentos por vía inhalada, se realizaron estudios en modelos animales con aplicación de insulina por medio de un nebulizador.<sup>20</sup> En 1971, Wigley y colaboradores administraron insulina inhalada por medio de un nebulizador a conejos, observaron efecto hipoglucémico minutos después a su administración, y persistencia de la actividad sobre la glucosa sérica varios minutos de su aplicación. En los años 90, se diseñaron métodos no invasivos de aplicación de insulina, como las inyecciones jet, métodos de absorción trasdérmico, intranasal, oral y pulmonar por medio de nebulización que permitieron alcanzar niveles terapéuticos suficientes para modificar las concentraciones de glucosa en sangre. Finalmente, las investigaciones sobre insulina inhalada se dirigieron para alcanzar un tamaño de partícula que permitiera ingresar a nivel alveolar y alcanzar niveles terapéuticos capaces de controlar los niveles de glucosa.<sup>21</sup>

## FARMACOCINÉTICA

Estudios de farmacocinética con la insulina inhalada demuestran que tiene un perfil de concentración sérica semejante al observado con los análogos llamados Lispro y Aspart, aunque su efecto parece ser un poco más duradero.<sup>22</sup> Para el uso de la insulina inhalada se desarrolló un dispositivo mecánico que permite que la formulación en polvo de insulina se disperse en una pequeña cámara y el contenido de la "nube" formada sea inhalado de manera fácil por el paciente (*Figura 1*). La insulina se encuentra en blisters de 1 ó de 3 mg; el contenido del blister de 1 mg es prácticamente equivalente a 3 unidades de insulina, pero el contenido de un blister de 3 mg corresponde a 8 unidades, no a 9, de manera que las dosis de insulina que pueden usarse son 3, 6, 8, 11, 14, 16, 19 unidades (lo cual es resultado de la combinación de blisters de las 2 formulaciones o dosis antes mencionadas); debido a lo anotado, tres blisters de 1 mg no son equivalentes a un blister de 3 mg. La mayoría de los estudios clínicos mostraron que las



**Figura 1.** Dispositivo mecánico que dispersa la fórmula en polvo de insulina.

Adaptado de Barnett et al, 2004.

dosis promedio requeridas fueron de 12 a 15 mg/día, es decir, alrededor de 4-5 mg/alimento (12-15 unidades pre-prandiales). Estos resultados se han mostrado en los estudios fase II y III donde se han incluido un total de 2,000 pacientes, con edades entre 18 a 80 años, sin enfermedades pulmonares y no fumadores.<sup>23</sup>

La vía de administración pulmonar se ha utilizado por años como una forma segura y alterna a las vías enteral y parenteral. Tenemos la capacidad de inhalar hasta 30 g/día de moléculas en polvo sin efectos deletéreos en la función pulmonar, de acuerdo a los lineamientos propuestos por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cuando existe una inhalación de mayor número de partículas, se desarrollan alteraciones de la función pulmonar, dependiendo del tipo de material inhalado, esto puede tener un efecto transitorio o permanente, con el subsecuente cuadro clínico de disnea, hiperreactividad bronquial, tos, etc.<sup>21,23</sup>

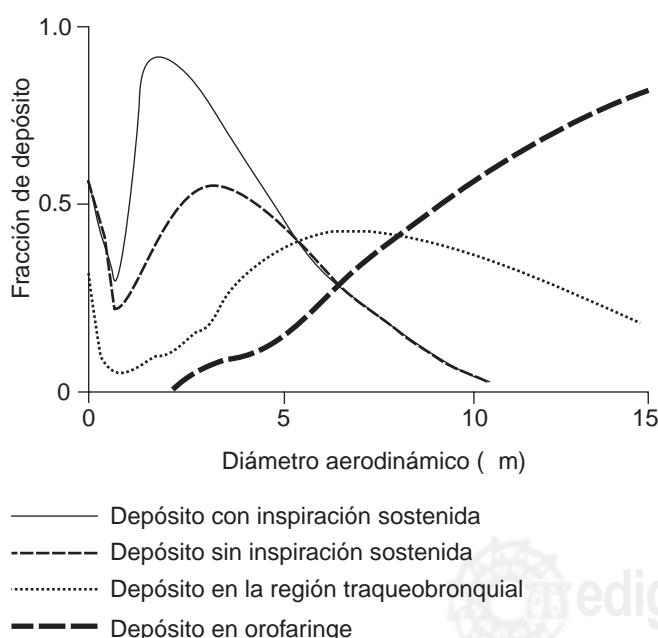
El tamaño de la molécula es importante para la absorción a nivel capilar del árbol respiratorio, para garantizar

su absorción a nivel capilar debe oscilar entre 1 y  $3\mu$ , (Figura 2). A mayor tamaño, es menor la probabilidad de llegar a la porción capilar alveolar, así como absorción pobre a nivel bronquial. Por otro lado, la molécula  $<1\mu$ , tiene mayor posibilidad de ser exhalada y disminuir su absorción. La insulina se absorbe por el epitelio capilar pulmonar sin la necesidad de facilitadores, esto debido a una amplia superficie pulmonar extensa, con alta permeabilidad, pocas proteasas, excelente biodisponibilidad y sin eliminación de primer paso, conceptos que se utilizan para su aplicación terapéutica a largo plazo.<sup>21,24</sup>

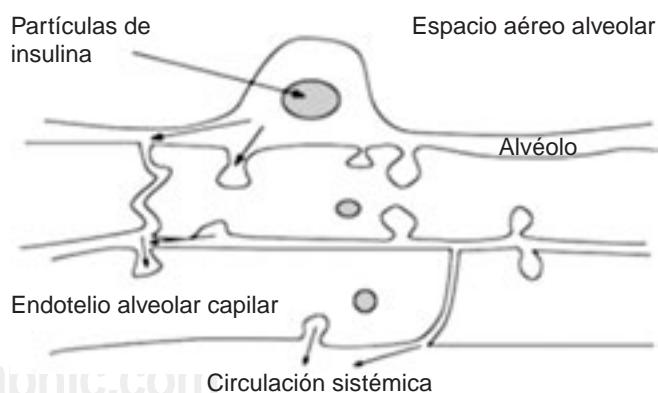
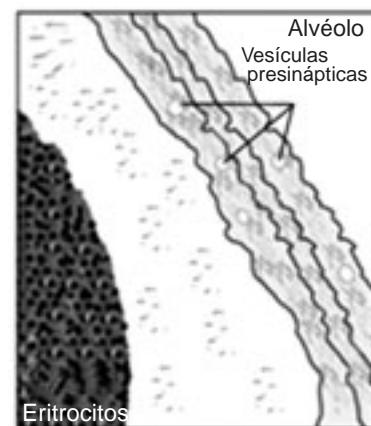
Las ventajas de las fórmulas en polvo seco para inhalación es la posibilidad de mantener la fórmula íntegra a temperaturas  $> 28^{\circ}\text{C}$ , mayor masa por dosis, flexibilidad de dosificación, baja susceptibilidad de crecimiento bacteriano, no requiere procesos de preservación complejos. Los factores que influyen sobre la cinética inhalada incluyen el tamaño de la molécula, hidrosolubilidad, patrón ventilatorio del paciente, flujo inspiratorio y capacidad de inhalación, depósito en el árbol alveolar, absorción y eliminación de las partículas en el tracto respiratorio. La absorción a nivel capilar se lleva a cabo por medio de difusión, (Figura 3). Cuando las partículas de insulina de 1-5  $\mu$  se depositan en la superficie alveolar, difunden a través de la membrana celular del epitelio alveolar en forma de vesículas, éstas a su vez son transportadas a través de los neumocitos tipo 2 hasta la membrana al-

veolo-capilar y finalmente trasladadas a las células del endotelio vascular capilar donde son liberadas a la circulación capilar y sistémica. La insulina inhalada sólo se absorbe un 10% en la mucosa bronquial. Cabe señalar que la biodisponibilidad de la insulina inhalada no se incrementa al sostener la inhalación.<sup>25</sup>

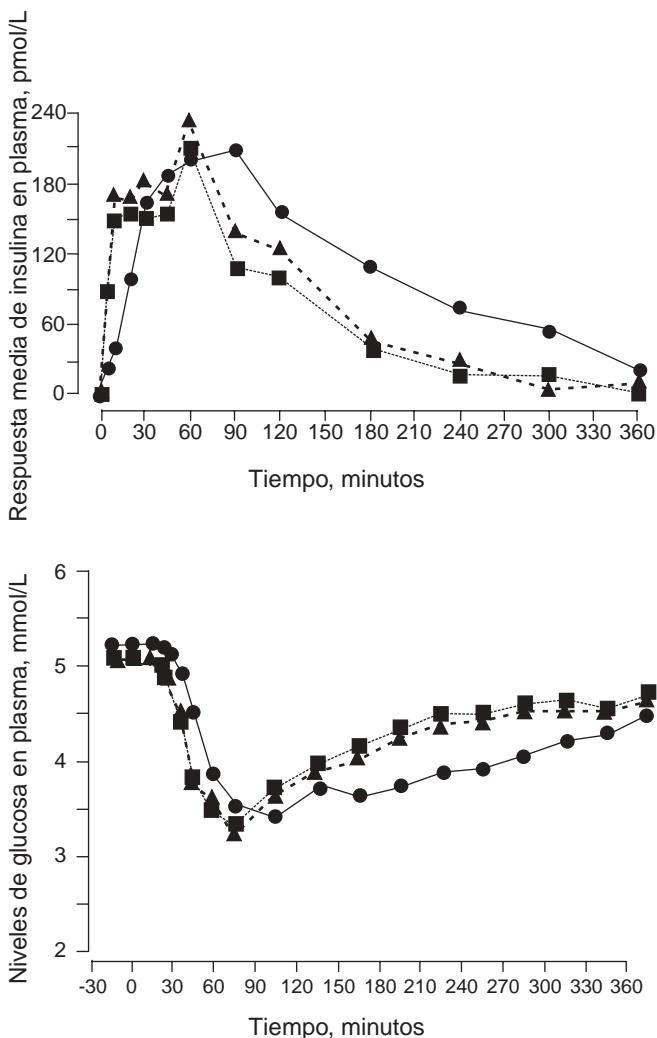
Su perfil de absorción permite observar algunos fenómenos farmacodinámicos. Rave y cols. desarrollaron un estudio cruzado de 3 vías donde utilizaron insulina inhalada en 17 sujetos sanos, quienes después de una noche de ayuno, recibieron insulina inhalada en dosis de 3 mg, dosis de 1 mg e insulina subcutánea 0.15 u/kg, con una semana de descanso entre cada administración. En la figura 4, la parte superior demuestra los incrementos plasmáticos de insulina posterior a su administración; en la parte inferior muestra los cambios de glucosa en plasma relacionados con la insulina. En conclusión, presenta un efecto farmacodinámico similar a la insulina subcutánea.<sup>22</sup> Sin embargo, Edgerton y cols observaron en modelos



**Figura 2.** Depósito pulmonar de partículas de acuerdo al diámetro aerodinámico. El depósito a nivel capilar pulmonar es dependiente del tamaño de la partícula.  
Adaptado de Patton et al, 2004.



**Figura 3.** Difusión de la insulina inhalada. Las moléculas de insulina son atrapadas a nivel capilar pulmonar y son trasladadas a la circulación sistémica en forma de vesículas que atraviesan la pared celular alveolar, intersticial y capilar.  
Adaptado de Patton et al, 2004.



**Figura 4.** Estudio comparativo del efecto de insulina inhalada dosis de 1 mg (triángulos), 3 mg (cuadros), e insulina subcutánea de acción rápida (círculos). En la parte superior se demuestran los cambios plasmáticos de la insulina 1 mg, 3 mg e insulina subcutánea. En la parte inferior se demuestran los cambios de glucosa en plasma asociados a la administración de insulina.

Adaptado de Skyler et al, 2001.

animales el efecto metabólico máximo de la insulina inhalada a los 108 minutos, en comparación con 147 minutos de la insulina subcutánea de acción rápida, y las concentraciones máximas en plasma se alcanzaron en 24 minutos versus 106 minutos respectivamente.<sup>26,27</sup> Estudios comparativos en sujetos sanos, estudiaron el comportamiento de insulina inhalada versus insulina Lispro; la insulina inhalada tuvo un inicio de acción de 28 minutos, comparado con 40 minutos de la insulina Lispro. Sin embargo, la acción metabólica máxima fue estadísticamente menor en comparación con insulina Lispro ( $p =$

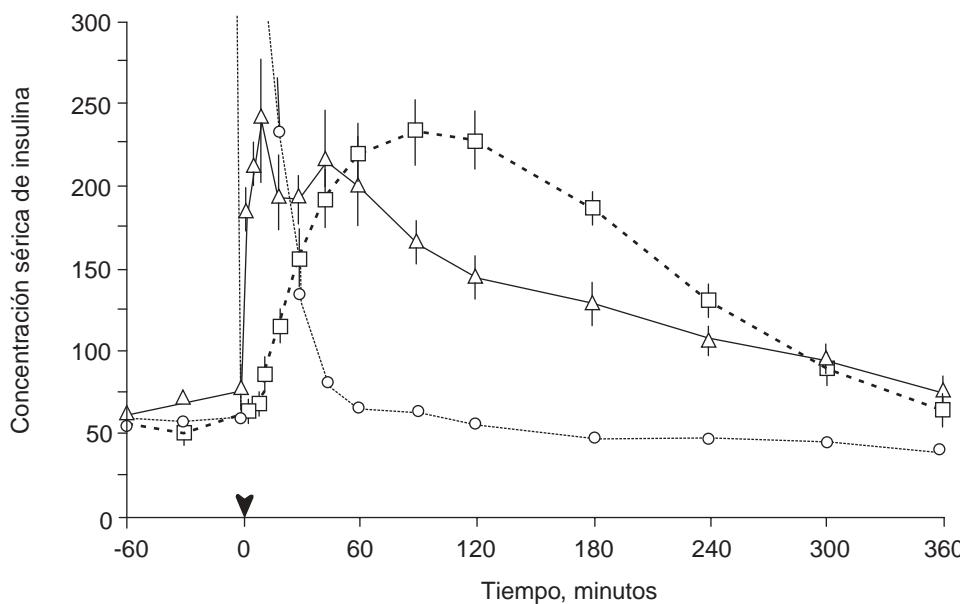
0.011). Similar a la insulina endógena, cuenta un inicio más rápido, así como un efecto hipoglucemante menor en comparación con la insulina subcutánea<sup>22</sup> (Figura 5).

Existen factores que ejercen su influencia sobre la cinética de la insulina inhalada, específicamente aquéllos relacionados con la absorción; que incluyen la historia de tabaquismo previo o actual, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma, entre otras. El tabaquismo incrementa la absorción de insulina a nivel capilar pulmonar, efecto que desaparece después de 12 semanas de abandono del cigarro.<sup>28</sup> Se comparó en pacientes no diabéticos una preparación de insulina de administración oral con insulina inhalada en pacientes con asma leve-moderada, y no se observaron diferencias significativas en la concentración pico. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en su forma leve y moderada se ha evaluado su efecto donde no se observaron cambios. Es importante considerar que en las diferentes enfermedades inflamatorias, la absorción de partículas se encuentra incrementada, efecto que puede afectar absorción.<sup>29</sup>

La evaluación de la insulina inhalada incluyó parámetros metabólicos, fisiología pulmonar y valoración de los efectos secundarios asociados al tratamiento. Dentro de los parámetros metabólicos, se incluyeron los niveles de HbA<sub>1c</sub>, péptido C, glucosa en ayuno y dos horas posprandiales. Los efectos secundarios fueron: la presencia de hipoglucemia durante el tratamiento, incremento de peso, tos o sintomatología respiratoria.<sup>29</sup>

## ENDOCRINO

*Diabetes mellitus 1.* El programa clínico del uso de insulina inhalada en diabéticos tipo 1 incluyó 3 estudios. En el estudio de Quattrin y colaboradores poco más de 300 pacientes fueron aleatorizados a insulina inhalada preprandial más una aplicación subcutánea de insulina ultralenta o a una mezcla de insulinas de acciones intermedia y rápida subcutánea 2 ó 3 veces al día por 6 meses; no hubo diferencias en el control glucémico evaluado por HbA<sub>1c</sub>.<sup>30</sup> En el estudio de Skyler y colaboradores un número semejante de pacientes se aleatorizaron a insulina inhalada preprandial e insulina subcutánea de acción intermedia 2 veces al día o a un esquema de insulina rápida subcutánea preprandial más 2 aplicaciones de insulina intermedia por la misma vía, la duración de los tratamientos fue 6 meses evaluado por HbA<sub>1c</sub>; como el estudio anterior, el control glucémico fue semejante en ambos brazos de tratamiento.<sup>31</sup> El diseño del estudio de Heise fue semejante al de Skyler, aunque el número de pacientes incluidos fue mucho menor; como en los 2 estudios antes mencionados, no hubo diferencias en el control glucémico.<sup>32</sup>



**Figura 5.** Concentraciones séricas después de la administración de insulina inhalada (triángulos), insulina subcutánea (cuadros) e insulina endovenosa (círculos) en voluntarios sanos.

Adaptado de Heise et al, 2000.

*Diabetes mellitus 2.* Cuatro estudios forman el programa de estudio clínico de insulina inhalada en diabetes tipo 2. El estudio de DeFronzo incluyó casi 150 pacientes con falla a tratamiento dietético y ejercicio; se aleatorizaron a insulina inhalada o a 4 mg de rosiglitazona 2 veces al día durante 12 semanas; al final de ese periodo 83% de los pacientes del grupo de insulina inhalada y 58% del grupo de rosiglitazona alcanzaron una cifra de  $\text{HbA}_{1c}$  menor a 8%; las cifras correspondientes para una cifra igual o menor a 7% de  $\text{HbA}_{1c}$  fueron 44 y 14%, respectivamente; en el grupo de insulina inhalada la  $\text{HbA}_{1c}$  disminuyó en promedio de 9.5% a 7.2%; en el grupo de rosiglitazona el descenso fue de 9.4% a 8.0%; debe tomarse en cuenta que 3 meses podrían no representar un tiempo suficiente para alcanzar el máximo efecto de rosiglitazona.<sup>33</sup> El estudio de Barnett incluyó un total de alrededor de 900 pacientes; la mitad de ellos tenían falla a sulfonilurea y la otra mitad a metformina; los que tenían falla a sulfonilurea se aleatorizaron a agregar insulina inhalada o metformina, mientras que los que tenían falla a metformina se aleatorizaron a agregar insulina inhalada o sulfonilurea; el estudio duró 6 meses, con una extensión de hasta 2 años para evaluaciones de seguridad; en ambos brazos principales de tratamiento se observó que los beneficios alcanzados con insulina inhalada, agentes orales o la combinación de ambos eran semejantes en el subgrupo de pacientes con  $\text{HbA}_{1c}$  basal  $\leq 9.5\%$ ; sin embargo, en el subgrupo de pacientes con  $\text{HbA}_{1c}$  basal  $> 9.5\%$ , el agregar insulina inhalada llevó a mayores descensos, estadísticamente significativos, en las cifras de  $\text{HbA}_{1c}$  que el agregar el otro tipo de hipoglucemiantes orales, si bien las diferencias absolutas en los cambios de  $\text{HbA}_{1c}$  fueron

ron de 0.4 puntos porcentuales.<sup>34</sup> El estudio de Rosensztok incluyó a poco más de 300 pacientes en un escenario clínico más práctico, es decir, falla a combinación de 2 hipoglucemiantes orales; los pacientes se aleatorizaron a uno de 3 grupos: continuar con su misma combinación de hipoglucemiantes orales, usar insulina inhalada como único fármaco o la combinación de su esquema de 2 hipoglucemiantes orales más insulina inhalada; el tiempo de seguimiento fue de 3 meses; los descensos de las cifras promedio de  $\text{HbA1c}$  en los 3 grupos al final fueron de 0.2, 1.4 y 1.9 puntos porcentuales en los grupos de hipoglucemiantes orales, insulina inhalada como único fármaco y la combinación de 2 hipoglucemiantes más insulina inhalada, respectivamente, demostrando una clara utilidad del tratamiento con esta formulación de insulina.<sup>35</sup> El estudio de Hollander incluyó pacientes diabéticos tipo 2 tratados con insulina; 274 pacientes fueron aleatorizados a uno de 2 esquemas: insulina inhalada preprandial más una aplicación subcutánea de insulina ultralenta al acostarse versus una mezcla de insulinas de acción rápida e intermedia vía subcutánea 2 a 3 veces al día; el control obtenido al final de los 6 meses del estudio fue semejante con ambos esquemas de tratamiento.<sup>36</sup>

## PERFIL DE SEGURIDAD

El uso de insulina inhalada se asocia a la aparición de: hipoglucemia y anticuerpos contra insulina, lo cual es más frecuente en diabéticos tipo 1 que en diabéticos tipo 2. Se presentó hipoglucemia principalmente en pacientes con diabetes tipo 1, un efecto secundario común a las diferentes presentaciones de insulina. Los niveles de an-

ticuerpos tienden a estabilizarse a los 6-12 meses de uso de la insulina inhalada; es importante enfatizar que no se ha demostrado ninguna relación entre el título de anticuerpos y dosis de insulina requeridas, control glucémico, hipoglucemia o efectos adversos. Los anticuerpos son principalmente del tipo IgG.

### Hipoglucemia

Se definió hipoglucemia a todo aquel evento donde se demostrara una determinación de glucosa menor de 60 mg, ya fuese asintomática o asociada a síntomas: cefalea, sensación de hambre, diaforesis, inquietud, irritabilidad. Se definió como hipoglucemia severa todo aquel evento que requiriera asistencia por otra persona, síntomas neurológicos, determinación de glucosa en sangre menor 50 mg/dL. La incidencia de hipoglucemia fue similar al de insulina subcutánea. Ésta se definió como leve a moderada. Ningún paciente se retiró del tratamiento con insulina inhalada por la presencia de eventos repetitivos de hipoglucemia.<sup>31</sup>

Este efecto se observó en los estudios fase II, y fase III en pacientes con diabetes tipo 1. Skyler y cols, en su estudio fase II observó 33 episodios de hipoglucemia leve-moderada y 5 episodios de hipoglucemia severa en el grupo con insulina inhalada, en el grupo control con insulina subcutánea y ultralenta se desarrollaron 31 episodios leve-moderado y 5 episodios severos ( $p < 0.05$ ). En su estudio fase III, se observó la frecuencia de hipoglucemia leve-moderada en 9.3 vs 9.9 eventos/sujeto/mes a favor de insulina inhalada; hipoglucemia severa en 6.5 vs 3.3 eventos/sujeto/mes. En su estudio en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, se observó un riesgo relativo (RR) para hipoglucemia de 2.58 durante las primeras 4 semanas, riesgo que se reduce hasta 1.5 al final de los 4 años de tratamiento. Quattrin y cols. en su estudio fase III mostró una incidencia de hipoglucemia del 8.6 vs 9.0 eventos/paciente, con RR de 0.96. Barnett y cols. observaron un RR de hipoglucemia de 1.01 de insulina inhalada/insulina subcutánea.<sup>26,31,34,37-39</sup>

En pacientes con diabetes tipo 2, Cefalu y cols reportaron sólo 18 casos de hipoglucemia leve-moderada; Weiss reportó 57 casos de hipoglucemia en el grupo de insulina inhalada comparado con 6 casos del grupo con hipoglucemiantes orales (OHA); sin embargo, sólo uno de esos casos fue severo. Hollander y cols. demostraron una frecuencia de eventos de hipoglucemia con insulina inhalada vs OHA (1.4 vs 1.6 eventos), con un RR 0.89. Los estudios fase III en pacientes con diabetes tipo 2, Cefalu y cols observaron 1.3 eventos/sujeto/mes en el grupo de insulina inhalada vs 1.7 eventos para insulina-OHA. Belanger y cols, observaron 1.4 vs 1.6 eventos/sujeto/mes en pacientes con insulina inhalada vs subcu-

tánea, y DeFronzo et al observaron 0.7 vs 0.05 eventos/sujeto/mes (insulina inhalada vs rosiglitazona).<sup>37,40-44</sup>

### Anticuerpos para insulina

Fineberg y cols demostraron mayor inducción de anticuerpos y su adhesión a nivel vascular pulmonar por insulina inhalada vs insulina subcutánea. Este fenómeno no se tradujo en deterioro de la función respiratoria ya que los pacientes no desarrollaron alteraciones en los diferentes parámetros determinados (FVC, FEV<sub>1</sub>, TLC y DLCO).<sup>45</sup>

Estudios fase III en pacientes con diabetes tipo 2, se estudió el incremento en la adhesión de anticuerpos contra insulina estimulada por la insulina inhalada. Cefalu y cols. observaron un incremento no significativo en la producción de anticuerpos. Belanger y DeFronzo demostraron dicho fenómeno, pero este incremento no se tradujo en disminución del efecto hipoglucémico de la insulina.<sup>41,43,44</sup>

### PULMONAR

En todos los estudios se realizó una evaluación funcional pulmonar de acuerdo a los lineamientos de la American Thoracic Society (ATS),<sup>46</sup> que incluyó la realización de espirometría con determinación de la capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), flujo espiratorio forzado 25%-75% (FEF 25%-75%), capacidad pulmonar total (TLC), capacidad residual funcional (FRC), volumen residual (RV), capacidad vital (VC), difusión de monóxido de carbono (DLCO). Las variables respiratorias que se utilizaron como puntos finales del estudio fueron el FEV<sub>1</sub> y la DLCO.

El FEV<sub>1</sub> es el estándar espirométrico utilizado por su sensibilidad para detectar cambios en la función de la vía aérea y el volumen pulmonar. Determina obstrucción de vías aéreas, broncoconstricción, broncodilatación y se expresa en litros. Está influenciado por factores como tamaño pulmonar, distensibilidad dinámica y estática, estabilidad alveolar y reactividad bronquial. La DLCO determina la facilidad de difusión del gas a través de la membrana alveolo-capilar, estima el efecto de los factores que modifican dicha membrana y la relación ventilación-perfusión; los resultados pueden estar influenciados por medicamentos o por cambios en dicha membrana, ya sea de origen fisiológico (edad) o patológico (enfermedad pulmonar). Es muy importante conocer la estandarización observada de acuerdo a las características individuales que pudieran influenciar los resultados durante la evaluación de la función pulmonar.<sup>47</sup>

*Diabetes mellitus 1.* Skyler et al realizaron dos estudios fase II, con seguimiento de 3 y 6 meses. Se evaluó

a 3 meses la eficacia y seguridad pulmonar en 35 pacientes con insulina inhalada y 36 pacientes con insulina subcutánea. A 6 meses el seguimiento fue con 163 y 165 pacientes respectivamente. En el primer grupo, las edades oscilaron de 18 a 55 años, en el segundo fueron de 12 a 65 años, los criterios de ingreso incluyeron niveles de  $\text{HbA}_{1c}$  entre 7% y 11.9%, sin sobrepeso (peso ideal 80-130%), y con niveles en ayuno de péptido C  $\leq 2$  nmol/L. En ambos grupos se descartó la presencia de tabaquismo, enfermedades pulmonares y cardíacas, no se incluyeron pacientes con embarazo. En el segundo estudio, se excluyeron además pacientes con enfermedades renales, hepáticas o el uso de esteroides orales. A su ingreso, se les realizó radiografía de tórax, electrocardiograma, pruebas de función pulmonar y oximetría de pulso en reposo. El estudio de 3 meses las determinaciones se realizaron al ingreso, 6 semanas y a las 12 semanas. En el estudio con seguimiento a 6 meses, se realizaron las determinaciones al ingreso, 12 y 24 semanas, se determinó la frecuencia de tos asociada a la insulina inhalada.<sup>26,32</sup>

Los estudios fase III, con vigilancia a 6 meses, comparativos, aleatorizados, Skyler, Quattrin, Dumas y colaboradores evaluaron 648 pacientes con diabetes tipo 1 que utilizaron insulina inhalada, y 322 pacientes con insulina subcutánea. Los criterios de ingreso incluyeron un año de diagnóstico de DM1, la edad osciló entre 12 y 65 años, incluyeron pacientes con niveles de  $\text{HbA}_{1c}$  entre 6% y 11%, sin sobrepeso (peso ideal 80-130%), y con niveles de péptido C en ayuno  $\leq 2$  nmol/L. Se excluyeron aquellos enfermos con historia de tabaquismo en los últimos 6 meses, enfermedades pulmonares, cardíacas, hepáticas, reacciones alérgicas asociadas a la insulina. Skyler y cols. excluyeron aquéllos con antecedente de consumo de drogas, y eventos recurrentes de hipoglucemia. Similar a los estudios previos, se evaluó la función pulmonar con espirometría al ingreso, 12 y 24 semanas. Quattrin, Dumas y cols. observaron la frecuencia de tos como efecto secundario en ambos grupos.<sup>31,38,39,48</sup>

*Diabetes mellitus 2.* Los estudios abiertos fase II con seguimiento a 3 meses, Cefalu y cols. no contaron con grupo de comparación, mientras que Weiss y cols. sí lo aplicaron. Incluyeron 58 pacientes con insulina inhalada y 36 pacientes con hipoglucemiantes orales (OHA). El primero evaluó insulina inhalada *versus* insulina subcutánea, el segundo, insulina inhalada-OHA *versus* OHA. Los criterios de ingreso fueron: edad de 35 a 65 años, con peso ideal 100-175%,  $\text{HbA}_{1c}$  entre 7% y 11.9%, péptido C en ayuno  $\leq 2$  nmol/L. Se descartó la presencia de tabaquismo en los últimos 6 meses, enfermedades pulmonares, cardíacas, renales, resistencia a la insulina, bombas de infusión continua de insulina y reacciones alérgicas asociadas. Por su parte, Weiss y cols., excluyeron a los

pacientes con antecedente de epilepsia. Realizaron determinación de pruebas de función pulmonar, y oximetría de pulso al ingreso, 6 y 12 semanas.<sup>40,42</sup>

Los estudios fase III con seguimiento a tres meses, incluyeron tres estudios con 330 pacientes con insulina inhalada y 322 pacientes control (OHA o insulina sc).<sup>49-51</sup> Además, se realizaron dos estudios con tres esquemas de tratamiento donde se comparó insulina inhalada, insulina inhalada-OHA y OHA como monoterapia, con 209, 205 y 201 pacientes respectivamente.<sup>36,41</sup> Se incluyeron pacientes de 35 a 80 años, con un año de diagnóstico, con las mismas características clínicas de los estudios fase II. Rosenstock y cols. permitieron el ingreso de pacientes con asma en buen control o pacientes con hiperreactividad bronquial sin agudización.<sup>36</sup>

Tres estudios fase III con seguimiento a 6 meses, incluyeron 374 pacientes con insulina inhalada comparada con 368 pacientes tratados con insulina subcutánea o OHA. Los criterios de ingreso fueron similares. DeFronzo y cols. utilizaron como peso máximo un índice de masa corporal (IMC)  $\leq 40$  kg/m.<sup>2,34,37,43</sup>

El seguimiento de estudios fase III a 3 meses, realizaron evaluaciones espirométricas al ingreso, 6 y 12 semanas. En 6 meses de seguimiento, realizaron dichas determinaciones al ingreso, 12 y 24 semanas. Se evaluó la presencia de tos en 2 estudios a 3 meses y dos con vigilancia a 6 meses.<sup>37,43,44,49-51</sup>

Los estudios fase III con vigilancia a largo plazo, dos estudios a 12 meses, dos con vigilancia a 2 años y un estudio con 4 años de seguimiento; en total se evaluaron 1,054 pacientes con insulina inhalada y 900 pacientes del grupo control. Los criterios de ingreso no difirieron en relación a los estudios anteriores.<sup>35,39,52,53</sup>

## PERFIL DE SEGURIDAD

La seguridad pulmonar se determinó revisando eventos adversos respiratorios comunes: tos y disnea, así como pruebas de función respiratoria.

Las pruebas de función pulmonar demostraron que con la terapia con insulina inhalada se producen pequeños cambios no progresivos y no significativos en el FEV<sub>1</sub>, que son reversibles al suspender la terapia con insulina inhalada.<sup>54</sup> Por último, al valorar la histología pulmonar y malignidad, no hay aumento del riesgo por usar insulina inhalada.

### Tos

Fue el segundo evento adverso después de la hipoglucemia, ocurriendo en un 25% de los pacientes y se observó con más frecuencia con insulina inhalada que con la forma subcutánea. Se presentó en el primer mes de trata-

miento y ocurrió después de la inhalación. Su intensidad fue leve y rara vez productiva. Menos de un 1% de los abandonos del estudio tuvieron que ver con la tos. Es importante mencionar que no se asoció con cambios en la función pulmonar y que la tos disminuyó con el uso prolongado de insulina inhalada. La presencia de tos no indica que se deba disminuir la dosis o que se disminuya su eficacia. No se requiere repetir la dosis en caso de que exista tos después de la inhalación.<sup>47</sup>

*Diabetes mellitus 1.* En estudios fase II y III con 6 meses de seguimiento, Skyler y cols mostraron una frecuencia de tos del 25% vs 7% en comparación con el grupo control. Quattrin y Dumas et al reportaron una frecuencia mayor en el grupo de insulina inhalada, 27% y 30% respectivamente, (*Cuadro 1*).

*Diabetes mellitus 2.* Hollander reportó una frecuencia del 21% vs 2% en comparación de insulina inhalada al grupo control, (*Cuadro 1*). Por otro lado, Berjenstal reportó una frecuencia de 8%, Rosenstock del 13%, DeFronzo 8%. Dreyer y cols. observaron una disminución de la tos relacionada con el tiempo de administración, con mayores eventos de tos en las primeras 4 semanas y su disminución de más del 50% después de las 24 semanas de uso.<sup>34,36,37,50,53</sup>

### Disnea

La disnea fue el segundo evento respiratorio más común, aunque su incidencia fue baja. Para los protocolos de estudio, la disnea se definió como falta de aire y fue caracterizada para estudios posteriores, usando el índice basal de disnea (BDI) y el índice de transición de disnea (TDI). Cuando se utilizaron los índices BDI y TDI no se observaron diferencias entre el uso de insulina inhalada y subcutánea. Los pacientes tratados con insulina inhalada reportaron más casos de disnea que el grupo control, aunque ambos grupos tuvieron baja incidencia 1.4% y

0.4% respectivamente. La mayoría de los eventos de disnea fueron de intensidad leve a moderada, y no fue un motivo de abandono en los estudios. En la práctica clínica, los pacientes que desarrollen disnea mientras están siendo tratados con insulina inhalada, deben ser examinados buscando causas cardíacas o pulmonares.<sup>55-57</sup>

### HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

En un estudio fase III, multicéntrico, grupo paralelo, aleatorizado, de 24 semanas, se examinó los cambios agudos en FEV<sub>1</sub> posterior a la inhalación de insulina o aplicación de insulina subcutánea. Se compararon los cambios en el FEV<sub>1</sub> basal, 10 y 60 minutos después de la administración de insulina inhalada y de insulina subcutánea. Estas pruebas se realizaron desde el inicio del estudio hasta la semana 12. La terapia con insulina inhalada no tiene relación con cambios agudos en el pulmón al momento de la administración. Skyler y cols. observaron un caso de hiperreactividad bronquial posterior a la aplicación de insulina inhalada en un paciente con historia de reactividad de la vía aérea.<sup>32</sup>

### Pruebas de función pulmonar

Cambios en el FEV<sub>1</sub> y DLCO son de pequeña magnitud y ocurren en etapas tempranas del tratamiento, entre la semana 2 y 6 del tratamiento. Los estudios realizados han evaluado la función pulmonar a las 12, 24, 52 y 104 semanas; sin demostrar cambios significativos en comparación al grupo control. Los cambios iniciales de la función pulmonar se recuperan en 6 a 12 semanas de retiro del tratamiento.

*Diabetes mellitus 1.* Skyler y cols. con 3 meses de seguimiento, observaron una reducción del FEV<sub>1</sub> del 1.15%, sin disminución en la función pulmonar así como tampoco en la absorción y cinética de la insulina inhalada.

**Cuadro 1.** Comparación de los resultados publicados, relacionados con la frecuencia de tos inducida por insulina inhalada, en comparación con grupo control.

Autor	Estudio fase	Pacientes n	DM	Seguimiento (meses)	Tos * %
Skyler, 2005	II	163/165	1	6	25/7
Quattrin, 2004	III	170/164	1	6	27/5
Dumas, 2005	III	226	1	6	30/7
Berjenstal, 2003	III	149/147	2	3	8/2
Rosenstock, 2005	III	104/99	2	3	13/2
Hollander, 2004	III	149/149	2	6	21/2
DeFronzo, 2005	III	76/69	2	6	8/1.5
Dreyer, 2004	III	471/441	2	24	Leve

DM, diabetes mellitus

\* Porcentaje de tos en el grupo de insulina inhalada y grupo control

da. En su estudio fase III, con extensión a 6 meses, se observó menor reducción en el FEV<sub>1</sub> y la DLCO, pero en forma igual no afectó la función pulmonar y la cinética de la insulina.<sup>26,32,38</sup> Quattrin y cols. no observaron grandes modificaciones en el FEV<sub>1</sub>, pero sí observaron una mayor disminución en la DLCO, pero esto tampoco influyó sobre la fisiología pulmonar, (*Cuadro 2*).<sup>31</sup>

En el estudio fase III a 6 meses, la disminución en el FEV<sub>1</sub> observada en el grupo de insulina inhalada ocurre en la semana 2. Durante el periodo de lavado, el cambio inicial es revertido rápidamente después de la suspensión, y al final del estudio, el FEV<sub>1</sub> fue similar entre ambos grupos.<sup>56</sup>

*Diabetes mellitus 2.* Los estudios con fase II, no mostraron importantes diferencias en la FEV<sub>1</sub> y en la DLCO a los 3 meses de seguimiento, (*Cuadro 3*). Se observó menor disminución de la DLCO en comparación con el grupo control.<sup>40,42</sup> Rosenstock y Cefalu, utilizaron tres grupos de trabajo: insulina inhalada como monoterapia y con OHA, y OHA como monoterapia, y sólo un estudio utilizó insulina subcutánea con el grupo de OHA. No observaron

diferencias en el FEV<sub>1</sub> o la DLCO.<sup>36,41,49</sup> En estudios con 6 meses de seguimiento, se observó el mismo comportamiento.<sup>34,37,45</sup>

## SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

Para este análisis se consideraron los reportes a uno, dos y cuatro años de seguimiento, se utilizó la misma metodología para la evaluación funcional pulmonar. Dreyer y cols. reportaron la frecuencia de los asociada al tratamiento. Skyler y cols. determinaron el tiempo de recuperación de las pruebas funcionales respiratorias a las 6, 12, y 24 semanas después del retiro del tratamiento.<sup>35,39,53,57</sup>

Barnett y cols en su estudio de pacientes con diabetes tipo 2, observó los cambios en FEV<sub>1</sub> semejantes a los demostrados en diabetes tipo 1, con una tasa de disminución de -0.039 lts a 2 años, y disminución promedio de 15 a 30 mL/año.<sup>34</sup> Por otra parte, Teeter y cols. en su estudio fase III de pacientes con diabetes tipo 2 con dos años de seguimiento donde compararon 154 pacientes

**Cuadro 2.** Efectos sobre el FEV<sub>1</sub> y DLCO, de la insulina inhalada en pacientes con diabetes tipo 1.

Autor	Estudio fase	Pacientes n	Tratamiento	Seguimiento (meses)	FEV <sub>1</sub> *+	DLCO*+
Skyler, 2001	II	35/37	INH/SC	3	-1.15	
Skyler, 2005	II	163/165	INH/SC	6	-0.037	-0.791
Quattrin, 2004	III	170/164	INH/SC	6	NS	-1.218
Skyler, 2002	III	163/165	INH/SC	6	-0.043	-0.819
Dumas, 2005	III	226	INH/SC	6	-0.043	-0.727

INH, insulina inhalada; SC, Insulina subcutánea; FEV<sub>1</sub>, Volumen espirado forzado al final del primer segundo (litros); DLCO, difusión de monóxido de carbono (mL/min/mmHg)

\* Diferencia del grupo de insulina inhalada con el grupo control

+ Valores estadísticamente no significativos, en todos los estudios

**Cuadro 3.** Efectos sobre el FEV<sub>1</sub> y DLCO, de la insulina inhalada en pacientes con diabetes tipo 2.

Autor	Estudio fase	Pacientes n	Tratamiento	Seguimiento (meses)	FEV1*+	DLCO*+
Weiss, 2003	II	32/36	INH+OHA/OHA	3	-0.06	+0.16
Rosenstock, 2002	III	105/106	INH/SC	3	-0.002	-0.388
			INH/OHA+SC		-0.028	-0.303
Cefalu, 2002	III	105/102	INH/OHA	3	-0.002	-0.388
		102/102	INH+OHA/OHA		-0.028	-0.303
Rosenstock, 2005	III	104/99	INH/OHA		-0.05	-0.70
		103/99	INH+OHA/OHA	3	-0.03	-0.73
Belanger, 2002	III	149/150	INH/SC	6	-0.015	-0.808
DeFronzo, 2005	III	76/69	INH/Rosiglitazona	6	-0.016	-0.144

INH, insulina inhalada; OHA, hipoglucemiantes orales; SC, Insulina subcutánea; FEV<sub>1</sub>, Volumen espirado forzado al final del primer segundo (litros); DLCO, difusión de monóxido de carbono (mL/min/mmHg).

\* Diferencia del grupo de insulina inhalada con el grupo control

+ Valores estadísticamente no significativos, en todos los estudios

que recibieron insulina inhalada *versus* 145 pacientes con hipoglucemiantes orales, observaron una disminución ajustada entre ambos grupos de -0.019 L.<sup>52</sup>

Skyler y cols. con extensión de hasta 4 años con pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 donde recibieron insulina inhalada, 48 meses completos o insulina subcutánea, 24 meses completos, (*Cuadro 4*). Los cambios en la función pulmonar son no significativos y no progresivos. La disminución del FEV<sub>1</sub> fueron de 0.2 L después de 24 meses y 0.1 L a los 4 años de seguimiento.<sup>39</sup>

## TABAQUISMO

El tabaquismo es un problema común en los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas. Incrementa la permeabilidad de la membrana alveolocapilar; bajo este concepto, los requerimientos de insulina inhalada pueden ser menores. Las alteraciones inducidas por el tabaquismo en la absorción de la insulina están relacionadas al efecto broncoconstrictor de la nicotina. El efecto del tabaquismo sobre la absorción de insulina inhalada fue evaluado en fumadores voluntarios, donde se observó un incremento de 3-5 veces de los niveles de insulina en suero. Tres semanas posteriores al retiro del tabaquismo, este incremento disminuyó cerca del 50% y finalmente a 13 semanas sin fumar, los cambios en la absorción de la insulina fueron ligeramente diferentes entre ambos grupos. Por otro lado, la absorción de insulina subcutánea está disminuida en fumadores y tiene menor acción endógena ya que existe incremento en la producción de anticuerpos con mayor resistencia a la insulina.<sup>23</sup>

## ENFERMEDADES PULMONARES

Las enfermedades inflamatorias como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) están relacionadas con cambios en la absorción de la insulina a nivel capilar pulmonar y la cinética de la misma, sin significancia clínica.

Hasta el momento, no existen datos sobre la influen-

cia en la farmacocinética de la insulina inhalada con otros medicamentos como albuterol o esteroides inhalados.<sup>30</sup>

La incidencia de infecciones de vías respiratorias fue similar entre insulina inhalada y la administración de insulina subcutánea. De los pacientes que fueron tratados con insulina inhalada y que tuvieron infecciones de vías respiratorias, la mayoría continuó su tratamiento durante el curso de la enfermedad. Unos cuantos sujetos suspendieron el tratamiento temporalmente y usaron insulina subcutánea durante el curso de la infección respiratoria y al resolverse ésta, regresaron a la insulina inhalada. Las infecciones de vías respiratorias rara vez resultaron en suspensiones temporales o permanentes del tratamiento. McElduff y cols. observaron las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de 20 sujetos sanos durante y después de infección respiratoria; a pesar de que la absorción fue estadísticamente más rápida, no se reflejó en los parámetros farmacodinámicos.<sup>58</sup> Dreyer et al, y Skyler et al en su seguimiento de 2 y 4 años, no observaron influencia de cuadros infecciosos respiratorios sobre el comportamiento de la insulina inhalada.<sup>39,53</sup>

No se han demostrado cambios histológicos en tejido pulmonar inducidos por la utilización de insulina inhalada en modelos experimentales con animales.<sup>47</sup>

La incidencia de cáncer en las poblaciones estudiadas probó que la insulina inhalada no está asociada con un aumento del riesgo de cáncer.

## RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

Como resultado de la información clínica y los cambios en la función pulmonar observados, se recomienda que todos los pacientes que vayan a comenzar terapia con insulina inhalada tengan pruebas de función pulmonar basal y de seguimiento a los 6 meses, recomendación basada en las guías de la American Thoracic Society y European Respiratory Society. Si a los seis meses se observa una disminución de FEV<sub>1</sub> de menos del 15%, se debe repetir la espirometría cada año. Si existe una disminución del 15 a

**Cuadro 4.** Estudios a largo plazo donde se comparan los efectos sobre el FEV<sub>1</sub> y DLCO de la insulina inhalada.

Autor	Estudio fase	Pacientes n	DM	Tratamiento	Seguimiento (meses)	FEV <sub>1</sub> *++	DLCO*+
Teeter, 2004	III	154/145	2	INH/OHA	24	- 0.019	- 0.172
Dreyer, 2004	III	471/441	2	INH/OHA	24	- 0.039	+ 0.112
Skyler, 2004	III	89/23	1 y 2	INH/SC+OHA	48	+ 0.014	+ 0.300

DM, diabetes mellitus; INH, insulina inhalada; OHA, hipoglucemiantes orales; SC, Insulina subcutánea; FEV<sub>1</sub>, Volumen espirado forzado al final del primer segundo (litros); DLCO, difusión de monóxido de carbono (mL/min/mmHg)

\* Diferencia del grupo de insulina inhalada con el grupo control

+ Valores estadísticamente no significativos, en todos los estudios

20% en el FEV<sub>1</sub> o de 500 mL comparado contra la basal, la espirometría deberá repetirse a los 3 meses. Si se encontrara un cambio de disminución del FEV<sub>1</sub> mayor al 20%, se debe comprobar si no existe un error en la prueba u otra causa; de ser comprobado este cambio se debe descontinuar el uso de insulina inhalada y los pacientes se deben monitorear a la impresión clínica del médico.

## CONCLUSIÓN

El control estricto de los niveles de glucosa y de marcadores metabólicos conocidos como la HbA<sub>1c</sub> son la piedra angular del tratamiento de la diabetes mellitus. La terapia debe estar orientada no sólo en alcanzar dichos niveles, también en garantizar su permanencia a largo plazo en el tratamiento. En pacientes con diabetes tipo 1, la terapia de aplicación de múltiples dosis diarias de insulina, ha logrado disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a la enfermedad; efecto similar se ha observado en la terapia combinada de los enfermos con diabetes tipo 2.

La insulina inhalada, cuenta con un perfil de seguridad alto, efecto farmacológico similar a la insulina endógena, con efecto hipoglucemante más "fisiológico". Los diferentes estudios han mostrado la capacidad de la insulina inhalada en llevar a un control óptimo de los niveles de glucosa, HbA<sub>1c</sub>, mayor aceptación en los diferentes grupos de pacientes diabéticos tipo 1 y 2, por ende, un mejor control de la enfermedad.

El tratamiento con insulina inhalada se asocia a pequeños cambios en las pruebas de función respiratoria no significativos y que son reversibles. El síntoma más frecuente después de la hipoglucemia fue la tos, sin embargo ésta disminuye con el tiempo de administración y no se asoció al abandono del tratamiento.

Todos estos aspectos, garantizan la permanencia y seguimiento estricto del tratamiento de la diabetes.

## REFERENCIAS

- Müller E, Maxion-Bergemann S, Bolinder B, Gerber RA, Bergemann R. EAGLE-Economic Assesment of glycemic control and long-term effects: A computer simulation model for diabetes mellitus type 1 and type 2. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, September 5-9, 2004. Munich, Germany.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 2002; 321: 405-12.
- Gray A, Raikou M, McGuire A, et al. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis along side randomized controlled trial. *BMJ* 2000; 320: 1373-78.
- American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2000. *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl): 1-8.
- Del Prato S. Unlocking the opportunity of tight glycemic control. Far from goal. *Diabet Obes Metabol* 2005; 7(suppl 1): S1-S4.
- Freemantle N, Blonde L, Bolinder B, et al. Inhaled insulin leads to a greater potential acceptance of insulin therapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, September 5-9, 2004. Munich, Germany.
- Nathan D. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 2002; 347: 1342-1349.
- 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. *New Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
- Gerber RA, Houben AB, Bolinder B, Johnson FR. Diabetes patients stated preference for insulin therapies: trading health for convenience. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, September 5-9, 2004. Munich, Germany.
- Houben AB, Johnson FR, Sauri L, Lescrauwet B. Risking health to avoid injections. Stated preferences of Canadians with diabetes. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, September 5-9, 2004. Munich, Germany.
- Oliveira SA, Menditto L, Ulcickas ME, Koo Y, McCarthy BC. Barriers to initiation and persistent with insulin therapy. *Diabetes* 2005; 54(suppl 1): A591.
- Fox KM, Gerber RA, Bolinder B, Chen J, Kumar S. Prevalence of poor glycemic control among type 2 diabetes patients: A retrospective study from GPRD. *Diabetes* 2005; 54(suppl 1): A582.
- Cox SL. Exubera. Treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Drugs of the Future* 2004; 29: 1206-16.
- Simonson DC, Turner RR, Hayes JF, Scranton RE, Testa MA. Improving quality of life in type 2 diabetes when inhaled insulin is added after failure on metformin: A multi-center, international trial. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, September 5-9, 2004. Munich, Germany.
- Scherbaum W. Unlocking the opportunity of tight glycemic control. Inhaled insulin: clinical efficacy. *Diabet Obes Metabol* 2005; 7(suppl 1): S9-S13.
- Gray A, Clarke P, Farmer A, Holman R. Implementing intensive control of blood glucose concentration and blood pressure in type 2 diabetes in England: cost analysis. *BMJ* 2002; 325: 860-65.
- Blonde L, Freemantle N, Ross SA, Bolinder B, Gerber RA. The availability of inhaled insulin leads to improved health outcomes in patients with uncontrolled type 2 diabetes. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, September 5-9, 2004. Munich, Germany.
- Dumas R, Krasner AS, England RD, Reise RJ, Teeter JG. Immunologic response to Exubera® in patients with type 1 diabetes is not associated with functional evidence of airway sensitization. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the Europe-

- an Association for the Study of Diabetes, September 5-9, 2004. Munich, Germany.
19. Cefalu WT. Evolving strategies for insulin delivery and therapy. *Drugs* 2004; 64: 1149-1161.
  20. Gänsslen M. Über inhalation von insulin. *Klin Wochenschr* 1925; 4: 71.
  21. Patton JS, Bukar JC, Eldon MA. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled insulin. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 781-801.
  22. Rave K, Bott S, Heinemann L, et al. Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously injected insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Care* 2005; 28: 10782-2005.
  23. Barnett AH. Exubera inhaled insulin: a review. *Int J Clin Pract* 2004; 58(4): 394-401.
  24. Patton JS. Unlocking the opportunity of tight glycemic control. Innovate delivery of insulin via the lung. *Diabet Obes Metabol* 2005; 7(suppl1): S5-S8.
  25. Labiris R, Garafala R, Kawabata T, et al. Validation of radiolabeled insulin powder for Exubera® studies. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, September 5-9, 2004. Munich, Germany.
  26. Edgerton DS, Neat DW, Scott M, Bowen LE. Inhalation of insulin augments the efficiency of muscle glucose uptake *in vivo*. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, September 5-9, 2004. Munich, Germany.
  27. Edgerton DS, Cherrington AD, Neal DW, Scott M, Glass D. Effect of inhaled insulin *versus* matched intravenous infusion on hepatic glucose balance following intraportal glucose infusion in dogs. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, September 5-9, 2004. Munich, Germany.
  28. Himmelmann A, Jendle A, Mellen A. The impact of smoking on inhaled insulin. *Diabetes Care* 2003; 26: 277-82.
  29. Odergard PS, Capoccia KL. Inhaled insulin: Exubera. *Ann Pharmacol* 2005; 39: 3-11.
  30. Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJV, Schwartz SL. Efficacy and safety of inhaled insulin compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2622-27.
  31. Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, et al. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005; 28: 1630-35.
  32. Heise T, Tusek C, Stephan JA, et al. Postprandial glucose control unaffected by insulin antibodies associated with inhaled insulin. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, September 5-9, 2004. Munich, Germany.
  33. DeFronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT, et al. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise. *Diabetes Care* 2005; 28: 1922-28.
  34. Barnett AH. Efficacy and one-year pulmonary safety of inhaled insulin as adjunctive therapy with metformin or glybenclamide in type 2 diabetes patients poorly controlled on oral agent monotherapy. *Diabetes* 2004; 53: A107.
  35. Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, et al. Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes. *Ann Int Med* 2005; 143: 549-58.
  36. Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Metha AE, Milburn JL. Efficacy and safety of inhaled insulin compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2356-62.
  37. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomized proof-of-concept study. *Lancet* 2001; 357: 331-35.
  38. Skyler JS. Efficacy and safety of inhaled insulin compared with subcutaneous insulin therapy in an intensive insulin regimen in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes* 2002; 51: A17.
  39. Skyler JS. Long-term sustained efficacy and safety of inhaled insulin after 4 years of continuous therapy. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the study of Diabetes, September 5-9, 2004. Munich, Germany.
  40. Weiss S, Cheng SL, Kourides IA, Gelfand RA, Landschulz WH. Inhaled insulin provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with oral agents. *Arch Int Med* 2003; 163: 2277-82.
  41. Cefalu WT. Mealtime rapid-acting inhaled insulin improves glycemic control in patients with type 2 diabetes failing combination oral agents: a 3-month, randomized, comparative trial. *Diabetologia* 2002; 45(suppl 2): A260.
  42. Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Int Med* 2001; 134: 203-207.
  43. Belanger A. Efficacy and safety of inhaled insulin compared to subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetologia* 2002; 45(suppl 2): A260.
  44. DeFronzo R. Efficacy and safety of inhaled insulin compared with rosiglitazone in type 2 diabetes patients not optimally controlled on diet and exercise: results of a 3-month, randomized, comparative trial. *Diabetes* 2003; 52(suppl 1): A38.
  45. Fineberg E, Kawabata T, Finco-Kent D, Liu C, Krasner A. Antibody response to inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes. Analysis of initial phase II and III inhaled insulin trials and two-year extension trial. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2005; 90: 3287-94.
  46. Wanger J, Crapo RO, Clausen A. Standardization of the measurement of lung volumes. ATS/ERS Task force. *Eur Respir J* 2005; 26: 511-522.
  47. Brain JD. Unlocking the opportunity of tight glycemic control. Inhaled insulin: safety. *Diabet Obes Metabol* 2005; 7(suppl1): S14-S18.
  48. Dumas R, Krasner AS, England RD, et al. Immunologic response to inhaled insulin in patients with type 1 diabetes is not associated with functional evidence of airway sensitization. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, September 5-9, 2004. Munich, Germany.

49. Rosenstock J. Mealtime rapid-acting inhaled insulin improves glycemic control in patients with diabetes type 2 failing oral agents: a 3 months randomized, comparative trial. *Diabetes* 2002; 51(suppl 2): A132.
50. Bergenstal RM. Achieving target HbA1c in studies with inhaled insulin in type 2 diabetes. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, September 5-9, 2004. Munich, Germany.
51. Bergenstal RM, Gerber RA, Bolinder B, Stern L, Katz LM. Cost of diabetes treatment in patients with type 1 or 2 diabetes with or without complications in the United States. *Diabetes* 2005; 54(suppl 1): A612.
52. Teeter JG. Long-term pulmonary safety and efficacy of inhaled insulin as adjunctive therapy in type 2 diabetes patients poorly uncontrolled on oral agent monotherapy. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, September 5-9, 2004. Munich, Germany.
53. Dreyer M. Efficacy and 2 year pulmonary safety of inhaled insulin as adjunctive therapy with metformin or gliquidone in type 2 diabetes patients poorly controlled with oral monotherapy. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, September 5-9, 2004. Munich, Germany.
54. Cefalu WT, Serdarevic-Pehar M, Rouge B. Long-term use of inhaled insulin in type 2 diabetes: Observations on glycemic control, pulmonary function and antibody formation. *Diabetes* 2005; 54(suppl 1): A88.
55. Heine R. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control. *Diab Obes Metab* 2005; 7(suppl 1): s19-23.
56. Dumas R, England RD, Riese RJ, Teeter JG. Inhaled insulin is well tolerated and achieves tight glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54(suppl 1): A87.
57. Rosenstock J, Cappelleri J, Bolinder B, Gerber R. Patient satisfaction and glycemic control after 1 year with inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1318-23.
58. McElduff A, Clauson P, Uy C. Pulmonary absorption profiles of inhaled insulin during and after an upper respiratory tract infection in healthy volunteers. An open labelled cross-over study in healthy volunteers. *Diabetes* 2002; 51 (suppl 2): A107.

