

Farmacocinética de la insulina inhalable: ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

Ramón Espinoza Hernández,* María Esther Ocharán-Hernández**

RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica. Para su control, y en ciertos casos, es necesario ofrecer insulina exógena. Para entender la farmacocinética de la insulina existen modelos que describen simplemente la absorción y eliminación del fármaco, pero existen otros que emplean un gran modelo multi-compartimental más fisiológico, describiendo el metabolismo con mayor precisión como se pretende en este artículo. Absorción. La vía de administración parenteral es la más apropiada, ya que oralmente la insulina, por tratarse de un péptido, se degrada con enzimas digestivas. Una alternativa reciente es la administración inhalada. Distribución. El volumen de distribución de la molécula de insulina es similar al volumen extracelular con una vida media en plasma de 5 a 8 min. La administración inhalada tiene las ventajas de una superficie de absorción de 70-140 m², una perfusión de 5 L/min. Cruzando una delgada capa de epitelio alveolar de 0.1 a 0.2 μm. Metabolismo. 50% de la insulina es metabolizada por hígado, el resto por riñón y músculo; el deterioro de la función renal prolonga la vida media de la insulina. Eliminación. La absorción de insulina con altas dosis es más rápida y la biodisponibilidad disminuye con la dosis. La insulina subcutánea en cristales se deposita en tejido adiposo y requiere de una disolución de primer orden y una absorción de primer orden, lo cual modifica por diversos factores su absorción y eliminación.

Palabras clave: Insulina, insulina inhalable, farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y excreción de insulina.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disease. For an optimal control and in some cases it is necessary to provide exogenous insulin. To understand the pharmacokinetics of insulin are just models that describe the absorption and elimination of the drug, but there are others who employ a large multi-compartmental model, more physiological metabolism, describing more precisely as intended in this article. Absorption. Parenteral administration route is the most appropriate because insulin orally is a peptide who is degraded by digestive enzymes. A recent alternative route is inhaled administration. Distribution. The volume of distribution of the insulin molecule is similar to the extracellular fluid volume, it has a plasma half-life of 5 to 8 min. Inhaled administration has the advantages of an area of 70-140 m² absorption, perfusion 5 L/min. A thin exchange membrane of the alveolar epithelium of 0.1 to 0.2 μm. Metabolism. 50% of insulin is metabolized by liver, kidney and muscle, but the deterioration of renal function prolongs the half life of insulin. Disposal. Insulin absorption with high doses is quicker and reduces its bioavailability. Subcutaneous insulin, is deposited on crystals in the adipose tissue and requires a first-order dissolution and an absorption of first order which changes by several factors their absorption and elimination.

Key words: Insulin, inhaled insulin, pharmacokinetics, absorption, distribution, metabolism and excretion of insulin.

INSULINA

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por niveles altos de glucosa sanguínea, tal vez por producción insuficiente de insulina o por deterioro

en la respuesta biológica a insulina, denominada resistencia a la insulina (IR). En Estados Unidos 11.3% de los adultos mayores de 20 años o más cursan con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2); este porcentaje aumenta a 26.9% en adultos de 65 años y mayores. Los índices de muerte en

* Maestría en Ciencias de la Salud, Escuela Superior de Medicina, IPN.

** Coordinadora del Área de Investigación Clínica de la Maestría en Ciencias de la Salud, Sección de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, IPN.



adultos portadores de diabetes con una enfermedad cardíaca preexistente y enfermedad vascular cerebral son de dos a cuatro veces mayores que en adultos no diabéticos. Los mecanismos moleculares ligados a la IR y al desarrollo de procesos degenerativos como la arteriosclerosis permanecen oscuros; la arteriosclerosis es un proceso patológico multifactorial. Las consecuencias y el impacto del daño en la señalización de la insulina están asociados con disfunción vascular, hipertensión, dislipidemia, hiperglucemias y otros desórdenes metabólicos.¹ El mejor método establecido para determinar la resistencia a la insulina son la prueba simultánea glucosa e hiperinsulina euglucémica y la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa, las cuales conforman el estándar de oro.²

Existen modelos para determinar la farmacocinética en pacientes tratados con insulina, algunos métodos simplemente describen la cinética de absorción y eliminación para cierto número de compartimentos teóricos. A menudo se selecciona un compartimiento simple representado por la circulación. La cinética de eliminación y absorción a menudo se describe en cinética de primer orden. Cuando el modelo no coincide con los datos, la estructura del modelo es cambiada aumentando el número de compartimentos utilizados o cambiando la descripción matemática de los índices cinéticos. Otra forma de determinar la cinética del fármaco es con modelos basados fisiológicamente; éstos requieren que la mayoría de los tejidos y órganos significativos, así como los compartimentos, estén bien mezclados y las concentraciones de las moléculas sean uniformes dentro de ese compartimento. Los balances de masa describen el proceso del flujo sanguíneo y la transferencia de masa entre cada espacio compartimental, el resultado es un gran modelo multi-compartimental basado en la fisiología. Tanto el modelo farmacocinético y el fisiológico tienen sus ventajas y desventajas. Los modelos basados fisiológicamente tienen el potencial de enmascarar al usarse como métodos de control, los modelos farmacocinéticos tienen la desventaja de que, tal vez, no describan el metabolismo con alta precisión como lo haría un modelo basado en la fisiología.³

ABSORCIÓN

Las vías de administración de la insulina son la intravenosa, la subcutánea y la intramuscular; esto debido a que la insulina es un péptido y por ende se degrada por enzimas digestivas, razón por la cual su biodisponibilidad oral es prácticamente nula. Cabe destacar que la vía más usada es la subcutánea, excepto en casos de emergencia donde la vía utilizada es la intravenosa; la insulina corriente es la única que puede ser administrada por esta vía. En la

actualidad, varios sistemas se desarrollan para la administración de insulina por vía inhalatoria. Hasta el momento, según los resultados, esta vía ha demostrado ser efectiva y segura, pero aún no se dispone para el uso generalizado. La absorción por vía subcutánea puede variar hasta en 25% debido a la concentración de insulina y la dosis; también los masajes en la zona de inyección, el ejercicio y el calor pueden aumentar su absorción por aumentar el flujo sanguíneo.

La administración en aerosol de medicamentos es una ruta bien establecida para el tratamiento de enfermedades pulmonares. En contraste, la inhalación en aerosol es un abordaje terapéutico novedoso para enfermedades sistémicas. Por muchos años, el uso clínico de nuevas terapias inhalatorias se ha limitado por la precisión de prescripción, seguridad, eficiencia y reproducibilidad de las dosis administradas. Habitualmente, sólo con una pequeña porción de dosis inhalada se alcanza la región diana a través de los pulmones. Las potenciales reacciones alérgicas en el tracto respiratorio son problemas posteriores y una variabilidad potencial de la absorción del fármaco del alvéolo a la circulación. Estos problemas se han resuelto en los últimos años mediante sistemas modernos de aplicación de aerosoles, se producen partículas de aerosol óptimas en tamaño combinadas con dispositivos de respiración también optimizado; se optimiza eficacia y tecnología. Los estudios han demostrado que sólo un pequeño número de factores morfológicos influyen en el depósito alveolar del fármaco (por ejemplo, alveolitis alérgica exógena, sarcoidosis activa y fumadores activos). En consecuencia, un número creciente de estudios investigaron los efectos sistémicos de sustancias de alto peso molecular administrados por inhalación (insulina, heparina, interlucina-2) y demostraron que la terapia con aerosol contralada puede servir como una alternativa no invasiva para aplicación de fármacos por otros medios que no sea una jeringa. Las proteínas con menor peso molecular son absorbidas más rápido después de su depósito alveolar que aquéllas con peso molecular alto. Numerosos estudios demostraron que la biodisponibilidad de proteínas con peso molecular > 30 (kDa, lo cual incluye a la basta mayoría de proteínas usadas en terapia clínica) es entre 20 y 50%. Sin embargo, la biodisponibilidad de algunas proteínas es menor debido a que están sujetas a degradación proteolítica. Otras variables que afectan la absorción son el valor pH, la carga eléctrica, la actividad de superficie, la solubilidad y estabilidad en el ambiente alveolar. La farmacocinética de las diferentes macromoléculas también depende de su peso molecular. Por ejemplo, la vida media de la absorción alveolar de compuestos hidrofílicos aumenta con su peso molecular (sucrosa: PM: 342 Da $t_{0.5}$: 87 min; inulina: PM:

5,250 Da $t_{0.5}$ 225 min; dextran: PM: 20000 Da $t_{0.5}$ 688 min). De acuerdo con el tiempo de alcanzar la concentración sérica máxima (t -max a exponer) también se incrementa en función del peso molecular de péptidos y proteínas.⁴

Existen estudios diseñados para investigar la dosis máxima de insulina intranasal que se esperaría mediante dosis repetidas en una sola narina de un espray nasal de una insulina humana recombinante regular a 1%, en combinación con ciclopentadecalactona (CPE-215) 2%, un compuesto que mejora la absorción de moléculas a través de membranas mucosas (Nasulin®). En un estudio se propuso un cruzamiento de nueve períodos en ocho sujetos sanos, no fumadores (18-50 años, índice de masa corporal 33 kg/m², peso > 70 kg). Con estadio rápido, los sujetos fueron aleatorizados y recibieron 25, 50 y 75 U en una sola narina en el primer día, y se aleatorizaron y recibieron 50, 75 y 100 U empleando ambas narinas en dos días subsecuentes. Después de 45 min se evaluó la farmacocinética, dos sujetos recibieron alimentos. Para determinar el mecanismo de mejoría en la absorción en una sola narina, un segundo estudio empleó 24 sujetos bajo condiciones similares; recibieron 25 U, placebo que incluía CPE-215 más 25 U y 50 U en una sola narina; los resultados obtenidos fueron que con la administración en una sola narina mejoró la absorción con concentraciones máximas (Cmax) de 13, 65 y 96 μU/mL para las dosis de 25, 50 y 75 U, respectivamente. La administración alterna de Nostril® en dos cortes resultó en Cmax de 31/42, 65/52 y 88/79 μU/mL para las dosis de 50, 75 y 100 U, respectivamente. En la segunda cohorte, Cmax fue 23, 19, 56 μU/mL para 25, placebo + 25 y 50 U, respectivamente. Se concluyó en este estudio que la administración repetida en una sola narina resultaba en mejoría en la absorción, lo cual no era debido al incremento de CPE-215 sino al incremento de la insulina administrada.⁵ El mismo autor en otra publicación y con el mismo fármaco (Nasulin®) a diferentes concentraciones (0.7 y 1%) y administrado por vía intranasal demostró una respuesta farmacocinética proporcional y lineal entre ambas concentraciones del fármaco, generando disponibilidad de múltiples dosis para el desarrollo clínico.⁶ Por otra parte, fumadores activos de cigarrillos se asocian con aumento en la permeabilidad del epitelio pulmonar, lo que resulta en una más rápida absorción de fármacos. Estudios realizados con exposición aguda al humo de tabaco en forma pasiva disminuye en forma modesta la biodisponibilidad del Exubera®. En el estudio de Fountaine y cols., 27 sujetos completaron dos períodos de estudio. El nivel plasmático de insulina AUC₀₋₃₆₀ disminuyó 17% (razón 71%, 95%, IC 59.8, 83.1) después de exposición pasiva a humo de cigarrillo. La media (rango) t max fue de 60 min (20-120 min) y 75 min (20-360) en el Exubera® sin exposición y en el gru-

po Exubera® con exposición pasiva, respectivamente. Exubera fue bien tolerado, concluyéndose a su vez que la exposición pasiva al cigarrillo no incrementa el riesgo de hipoglucemia por la absorción del fármaco a través del pulmón.⁷ También se han intentado otras vías de absorción de insulina como la oral donde la absorción de este péptido es de 1 a 2%. Algunos estudios que plantearon la administración directa al duodeno de insulina aspartato en sujetos sanos no encontraron cambios significativos en glucosa plasmática o insulina sérica, es decir, no hubo evidencia de actividad biológica. La desnaturización y la degradación de la molécula de insulina en el tracto gastrointestinal son las mayores barreras para su administración oral, por lo que el desarrollo de sistemas de distribución de la insulina y/o modificaciones en la molécula de insulina podría hacer de la administración de insulina oral una opción terapéutica para el manejo de pacientes diabéticos.⁸

DISTRIBUCIÓN

La insulina circula en sangre como monómero libre y su volumen de distribución se aproxima al del volumen extracelular. La vida media en plasma es de 5 a 8 min. Casi todos los tipos de células responden a la insulina; sin embargo, el hígado, los músculos y el tejido adiposo son los más sensibles a la hormona. En vertebrados este péptido pertenece a una superfamilia de proteínas relacionadas estructuralmente con insulina, la cual incluye factor 1 de crecimiento de insulina (IGF-1) y el factor de crecimiento de insulina 2 (IGF-2) y relaxina. Hace tres décadas a la insulina se le consideraba una hormona periférica incapaz de cruzar la barrera hematoencefálica y de afectar el sistema nervioso central, pero estudios más recientes ofrecen evidencia clara de que la insulina actúa en SNC donde alcanza niveles altos. Los niveles *in vivo* de insulina en cerebro permanecen controversiales, ya que éstos parecen ser diez a 100 veces más altos que en plasma y cambian durante el desarrollo cerebral con los niveles más altos en etapa fetal tardía y etapa neonatal temprana en el conejo (cerca de 80-90 ng/g y 195 ng/g, respectivamente), la cual disminuye en el cerebro adulto (cerca de 32 ng/g).⁹ La vía de administración por inhalación es una importante herramienta de administración no invasiva de fármacos de bajo peso molecular y macromoléculas para tratamientos sistémicos. Esta vía tiene el beneficio de una superficie de absorción de 70-140 m², una buena área de absorción y perfusión (cerca de 5 L/min) una capa muy delgada de epitelio alveolar (de 0.1 a 0.2 μm), una baja presencia de proteasas locales y peptidasas, una varianza marginal en la cantidad de moco producido, una rápida disolución de la insulina administrada en el moco alveolar subyacente



posterior a su depósito y la ausencia del efecto hepático de primer paso después de su absorción. En un inicio, en 1924 y 1925, en la primera publicación de insulina inhalada, los investigadores reportaron un efecto dosis-dependiente con insulina inhalada y glucosa en sangre. Sin embargo, se requería una dosis 30 veces más alta para la administración inhalada que para la insulina subcutánea. En años más recientes el método para administrar insulina inhalada fue Exubera®. El contenido final del producto, una partícula grande de baja densidad era de 60%. Sin embargo, Pfizer descontinuó el producto, argumentando que el fármaco tuvo poca aceptación en el mercado con pocos inconvenientes atribuibles al fármaco, aunque algunas preguntas no fueron totalmente respondidas, como los efectos a largo plazo en la función pulmonar y efectos en enfermedad pulmonar de depósito, absorción y farmacocinética de la insulina inhalada, o el riesgo aumentado de cáncer en ex-fumadores, por lo que en las circunstancias actuales parece que la insulina inhalada será relanzada en otra formulación a futuro.¹⁰ La coadministración de surfactantes no iónicos aumenta la absorción de insulina, por lo que el empleo de moléculas mejoradas que incrementen la capacidad de absorción pueden mejorar la biodisponibilidad y bioeficacia en forma considerable y a la vez podrían mejorar el perfil tiempo-acción de la insulina inhalada.¹¹

METABOLISMO

Se degrada principalmente en hígado, riñón y músculo. Alrededor de 50% se metaboliza en hígado. La insulina se filtra en los glomérulos renales y se reabsorbe en los túbulos, lugar donde también sufre desintegración. El deterioro de la función renal prolonga la vida media de la insulina. Las acciones biológicas de la insulina inician con el ligando unido a su receptor de superficie, lo cual deriva en autofosforilación del receptor y activador de su tirosin kinase activador intrínseco. El receptor de insulina fosforilado tirosin kinase inicia la activación de dos vías metabólicas diferentes. En la vía del fosfatidil inositol 3 kinase (PI3K)/la vía Akt, éste fosforila el sustrato receptor de insulina (IRS) miembro de la familia IRS-1 a 4 en residuos de tirosina. Las evidencias han demostrado que IRS contiene varios sitios de fosforilación de tirosina y cerca de 50 sitios de fosforilación (ser/thr). Sitios de fosforilación de tirosina, como los encontrados en aminoácidos en la posición 608 y 628 (tyr⁶⁰⁸, tyr⁶²⁸), han demostrado regulación positiva de la IRS. Mientras que sitios de fosforilación Ser/Thr, como las encontradas en los aminoácidos en posición 307, 612 y 632 (ser³⁰⁷ ser⁶¹² y ser⁶³²), han mostrado una regulación negativa aumentando la liberación de IRS de su almacenamiento en membranas internas y su subsiguiente incremento

de degradación proteosómica. El delicado balance que existe entre sitios de fosforilación positiva tirosina/serina y sitios de fosforilación negativa con serina regulan la función IRS. El IRS tirosin-fosforilado entonces se fija a Scr homólogo 2 (SH2), dominio que contiene la proteína adaptadora p85, una subunidad reguladora PI3K. Resultando en activación de la subunidad catalítica p110 de la PI3K. La PI3K convierte fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2) a fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato (PIP3). Esto inicia una cascada de serin kininas donde fosfoinotide kinase dependiente-1 (PDK-1) es fosforilada y activada en orden para fosforilar v-akt oncogen de timoma viral murino, también conocido como proteína quinasa B (PKB), la cual posteriormente se fosforila y activa sustratos en cascada. Esta cascada eventualmente culmina en las acciones biológicas pleiotrópicas de la insulina y contribuye a la acción metabólica de la insulina.¹

ELIMINACIÓN

Los perfiles de concentración de insulina plasmática vs. tiempo, tanto para portadores de DM tipo I como para sujetos normales, empleando insulina inhalada, se describe mejor por el modelo de distribución de un compartimento con absorción y eliminación de primer orden. La absorción de insulina fue más rápida con dosis altas y la biodisponibilidad disminuyó con la dosis. En el caso de insulina subcutánea el proceso de absorción de insulina se describe mejor por dos procesos secuenciales de primer orden, debido a la administración de insulina dentro de un compartimento de depósito que representa a la insulina en cristales, seguida por disolución de primer orden y absorción de primer orden dentro de la circulación sistémica. La depuración de insulina (depuración/biodisponibilidad de la dosis subcutánea) fue considerablemente mayor en voluntarios sanos (103 L/h) que en pacientes DM tipo I (20.8 L/h). El volumen de distribución fue levemente inferior en pacientes DM tipo I cuando fueron comparados por separado, pero el volumen de distribución puede ser descrito en un parámetro común para pacientes DM y voluntarios sanos, la cual se estimó en 7.4 L. La biodisponibilidad de insulina inhalada en voluntarios sanos se calculó en 7.9% en relación con insulina subcutánea. En pacientes DM tipo I la biodisponibilidad relativa disminuyó 17.2% para dosis de 0.3-6.9% IU/k para la dosis 1.8 IU/k. La vida media de absorción aumentó a 3 h para la dosis de 1.8 IU/k y a 4.3 h para la dosis de 0.3 IU/k. Sin embargo, a pesar de lo referido, en la literatura médica existen reportes contradictorios como el que la depuración de insulina está disminuida, sin cambios o incluso aumentada en pacientes diabéticos vs. pacientes sanos.⁴



COMENTARIO FINAL

El trabajo expuesto es enriquecedor para el investigador interesado en alternativas de administración y farmacocinética. La recopilación y comparación de información de diversas fuentes amplía horizontes seguramente insospechados por el lector de este trabajo; propicia a generar experiencia de la información vertida en años de trabajo de grupos de investigadores dedicados a descifrar los secretos de las moléculas, los procesos, las respuestas y los resultados de los modelos postulados. A lo anterior, debe agregarse el interés propio del autor de este trabajo en la búsqueda de terapéuticas viables con ventajas sobre presentaciones actuales para el manejo experimental y clínico de las afecciones de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Pansuria M, Hang Xi, et al. Insulin resistance, metabolic stress, and atherosclerosis. *Front Biosci (Schol Ed)* 2012; (4): 916-31.
2. Hahn GR, Ljunggren S, et al. A simple intravenous glucose tolerance test for assessment of insulin sensitivity. *Theor Biol and Med Model* 2011; 12(8): 1-10.
3. Farmer TG, Edgar TF, et al. Pharmacokinetic modeling of the glucoregulatory system. *J Drug Deliv Sci Technol* 2011; 18(6): 387-91.
4. Landersdorfer BC, Jusko JW. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of glucose clamp effects of inhaled and subcutaneous insulin in healthy volunteers and diabetic patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 2010; 25(5): 418-29.
5. Stote MR, Miller M, et al. Enhanced absorption of nasulin™, an ultrarapid-acting intranasal insulin formulation, using single nostril administration in normal subjects. *J of Diab Sci and Techol* 2011; 5: 113-9.
6. Stote MR, Marbury MT, et al. Comparison pharmacokinetics of two concentrations (0.7% and 1.0%) of nasulin™, an ultra-rapid-acting intranasal insulin formulation. *J of Diab Sci and Techol* 2010; 4(3): 603-9.
7. Fountaine R, Milton A, et al. Acute passive cigarette smoke exposure and inhaled human insulin (Exubera®) pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(6): 864-70.
8. Charlotte Al, Bak Akslae K, et al. Serum insulin aspart concentrations following high-dose insulin aspart administered directly into the duodenum of healthy subjects: an open-labeled, single-blinded, and uncontrolled exploratory trial. *J of Diab Sci and Techol* 2009; 3(5): 1183-91.
9. Duarte IA, Moreira IP, et al. Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. *J of Aging Research* 2012. Doi:10.1155/2012/384017.
10. Siekemeier R, Scheuch G. Inhaled insulin—does it become reality? *J of Physiol and Pharmacol* 2008; 59(Suppl. 6): 81-113.
11. Heinemann L, Klappoth, et al. Intraindividual variability of the metabolic effect of inhaled insulin together with absorption enhancer. *Diabetes Care* 2000; 23(9): 1343-7.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Ramón Espinoza-Hernández
Servicio de Trasplante Renal
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160
Col. Magdalena de las Salinas
Del. Gustavo A. Madero
C.P. 07760
Correo electrónico:
espinohdzr2003@yahoo.com.mx