

# Artículos originales

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

## 1 - Insulinas Inhalables: Nuevos Hallazgos y Perspectivas



**Franz Ruderich**, Columnista Experto de SIIC  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Medical Doctor. Medical Department I, Division of Endocrinology and Metabolism, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Alemania

**Otro trabajo de su autoría:** Fischer MR, Kopp V, Holzer M, Ruderich F, Junger J. A modified electronic key feature examination for undergraduate medical students: validation threats and opportunities. Medical Teacher 27(5):450-5, 2005.

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat049/06804001a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06804001a.htm)

(\*Artículo breve escrito por el autor para Trabajos Distinguidos edición en papel.



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet: se edita en: [www.siicsalud.com/des/des049/06804001.htm](http://www.siicsalud.com/des/des049/06804001.htm)

### Abstract

*The lung is an organ capable to absorb insulin in a reproducible and dose-dependent manner. Devices and insulin preparations are now available to deliver insulin to the alveoles to ensure absorption and systemic delivery. The Exubera® device, a system consisting of a formulation of insulin in a dry and amorphous state as a powder is likely to be the first system to enter the market. A special delivery system, generating a pulse of compressed air and thus, forming a white fog containing insulin in a transparent reservoir makes the inhalation possible. Some other approaches are presently entering phase III trials, which have their advantages in smaller inhalation devices. The therapeutic efficacy and safety of the most inhalable insulin preparations seem to be comparable to subcutaneous insulin treatment regimens, but, although their onset of action is comparable to the rapid-acting insulin analogues, they do not seem to achieve a significantly better glycaemic control. Their major advantages seem to be in a more rapid onset of insulin therapy, especially in type 2 diabetic patients with the onset of insulin treatment frequently delayed due to the fear of self-injection. Open questions include the possible long-term effects of insulin inhalation for the lung, the use in patients with pulmonary disease and the higher doses of inhaled insulin needed in comparison to the subcutaneous route of insulin application with the costs still unknown.*

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/dato/dat049/06804001i.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06804001i.htm)

### Introducción

Desde las primeras descripciones de estudios con insulina inhalable (INI), en 1925, que fracasaron en hacer llegar la insulina en forma reproducible y dependiente de la dosis,<sup>1,2</sup> puesto que no fue posible lograr partículas de la hormona capaces de llegar al alvéolo, nuevas investigaciones sobre asma condujeron a la creación de dispositivos que posibilitan alcanzar la superficie del alvéolo y, de esta manera, lograr la absorción de la insulina. Así las primeras INI ingresaron en la fase de experimentación clínica en la mitad de la década pasada.

El objetivo de este artículo es revisar el estado actual de la evolución de varias INI y analizar estudios recientes y posibles enfoques nuevos. Ya que hay una gran cantidad de literatura

### Resumen

El pulmón es un órgano capaz de absorber insulina en una manera reproducible y dependiente de la dosis. En la actualidad hay dispositivos y preparaciones de insulina que la envían a los alvéolos a fin de asegurar así su absorción y su distribución sistémica. El dispositivo Exubera®, un sistema que consiste en un compuesto de insulina en estado seco y amorfo, similar al talco, es probablemente el primero en entrar al mercado farmacéutico. Un sistema especial de dosificación que genera un pulso de aire comprimido, formando así una niebla blanca que contiene la insulina en un reservorio transparente hace posible la inhalación. Otros métodos más ventajosos, que consisten en dispositivos de inhalación más pequeños, están siendo analizados en estudios de fase III. La eficacia terapéutica y la seguridad de la mayoría de los preparados de insulina inhalable parecen comparables con los tratamientos de insulina subcutánea, pero aunque su inicio de acción es semejante al de los análogos de la insulina de acción rápida, no parecen ofrecer un mejor control glucémico. Sus mayores ventajas parecen relacionarse con un inicio más rápido de la terapia insulínica, especialmente en pacientes con diabetes tipo 2 en quienes el inicio del tratamiento con insulina frecuentemente se atrasa por el temor que genera la autoinyección. Algunas cuestiones pendientes incluyen cuáles serían los posibles efectos a largo plazo para el pulmón, el uso en pacientes con enfermedades pulmonares y las mayores dosis de insulina inhalable necesarias, en comparación con la ruta subcutánea de aplicación de la hormona, y los costos que todavía son desconocidos.

sobre el tema, el presente artículo centrará su interés en los datos publicados desde 2004.

### Exubera®

La revisión comienza con las insulinas que ya han sido desarrolladas y cuya comercialización se espera próximamente. Esto ocurre especialmente en el caso del sistema Exubera®, un talco seco de insulina, aplicable por medio de un inhalador. Un sistema de entrega especial con forma de bastón es capaz de generar un pulso de aire comprimido.

La insulina forma una niebla en un reservorio para ser inhalada profundamente.

Varios estudios en los que se evaluó la eficacia, tolerabilidad y seguridad de esta forma de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1) y tipo 2 (DBT2) fueron publicados como artículos completos en revistas médicas. Desde 2004 se presentaron los siguientes artículos y resúmenes:

**Participaron en la investigación:** Hahn Eckhart G y Harsch Igor A. Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Alemania.

**Eficacia y seguridad de la INI (Exubera®)****Comparación con antidiabéticos orales**

En un estudio abierto, controlado y con asignación de tratamientos al azar, 309 pacientes con DBT2 y un control glucémico de moderado a malo (hemoglobina glicosilada [HbA<sub>1c</sub>]: 8%-11%) fueron tratados con agentes antidiabéticos orales, Exubera® como agente único fue administrado en 102 pacientes, agregado a antidiabéticos orales (n = 105) y comparado con antidiabéticos orales solos (n = 102).<sup>3</sup>

Luego de 3 meses, una mejoría en los niveles de HbA<sub>1c</sub> menor del 7% fue conseguida por el 32% de los pacientes tratados con Exubera® y con antidiabéticos orales, mientras que sólo 1% de los sujetos tratados únicamente con antidiabéticos orales mostró esa mejoría.

Los autores informaron que la incidencia de hipoglucemia, de pequeños aumentos de peso, tos leve y la inducción de anticuerpos contra la insulina eran más frecuentes en los grupos tratados con Exubera® en comparación con los pacientes tratados oralmente. La función pulmonar fue comparable en todos los grupos.

**Comparación con rosiglitazona**

En un estudio clínico comparativo y con asignación de tratamientos al azar, pacientes con DBT2 y control glucémico subóptimo con dieta y ejercicio (HbA<sub>1c</sub>: 8%-11%) fueron tratados con INI administrada antes de las comidas (n = 76) o rosiglitazona 4 mg dos veces por día (n = 69) junto con un régimen de dieta y ejercicio físico por término de 12 semanas.<sup>4</sup> Los pacientes de los grupos de INI y rosiglitazona presentaban niveles basales comparables de HbA<sub>1c</sub> (9.5% vs. 9.4%).

Más pacientes alcanzaron el punto final primario -HbA<sub>1c</sub> < 8%, estadísticamente significativo- con el tratamiento con INI en comparación con los tratados con rosiglitazona (HbA<sub>1c</sub> < 8%: 83% vs. 58%; HbA<sub>1c</sub> < 7%: 44 vs. 18%; HbA<sub>1c</sub> ≤ 6.5%: 28 vs. 7.5%).

La reducción de los niveles de HbA<sub>1c</sub> fue mayor con Exubera® (-2.3% vs. -1.4%). Los valores promedio finales de HbA<sub>1c</sub> fueron 7.2% en el grupo que recibió INI y 8.0% en el grupo con rosiglitazona. Los autores advirtieron una mayor tasa de episodios de hipoglucemia por paciente y por mes con INI (0.7 vs. 0.05; riesgo relativo 14.72, IC 95% [7.51-28.83]). No se observaron episodios graves de hipoglucemia. Tampoco hubo diferencias en los cambios en la función pulmonar entre los dos grupos.

**Comparación con insulina regular en pacientes con DBT2**

Se obtuvieron resultados similares en un estudio clínico aleatorizado en el que se compararon pacientes tratados con INI administrada antes de las comidas (Exubera®) más insulina lenta administrada al acostarse (Ultralente n = 148) y pacientes tratados con al menos dos inyecciones diarias subcutáneas de insulina (mixta regular/insulina NPH; n = 150) por el término de seis meses.<sup>5</sup> Mientras que el descenso promedio de HbA<sub>1c</sub> fue similar en los grupos de INI e insulina subcutánea (INS) (-0.7% vs. -0.6%; diferencia ajustada por grupo de tratamiento -0.07%, IC 95% [-0.32-0.17]), se obtuvieron niveles de HbA<sub>1c</sub> < 7.0% en un mayor número de pacientes tratados con INI que con INS (46.9% vs. 31.7%, *odds ratio* 2.27; IC 95% [1.24-4.14]). Si bien en este estudio la tasa de episodios de hipoglucemia (eventos por individuo-mes) fue ligeramente inferior en el grupo que recibió INI (1.4 vs. 1.6 eventos; riesgo relativo 0.89, IC 95% [0.82-0.97]), no hubo diferencias en cuanto a la prevalencia de eventos serios. Se observó además, en el grupo que recibió INI, una mayor frecuencia de tos, sin que se registraran diferencias en las pruebas de función pulmonar.

**Comparación con insulina regular en pacientes con DBT1**

Se investigó la eficacia y seguridad de la INI administrada en un bolo basal en pacientes con DBT1 en un estudio comparativo con asignación de tratamientos al azar de 6 meses de duración.<sup>6</sup> Los pacientes recibieron insulina NPH subcutánea 2 veces al día y luego de la asignación de tratamientos se les administró antes de las comidas INI (n = 163) o insulina regular por vía subcutánea (n = 165). No se

observaron diferencias significativas con respecto a los niveles basales en la reducción promedio de HbA<sub>1c</sub> entre el grupo que recibió insulina por vía inhalatoria y el que recibió insulina por vía subcutánea (-0.3 vs. -0.1%; diferencia ajustada: -0.16%, IC 95% [-0.34 a -0.01]), y la proporción de pacientes que alcanzaron valores de HbA<sub>1c</sub> < 7% fue también similar. La reducción de la glucemia determinada 2 horas después de la ingesta fue comparable entre los 2 grupos, en tanto que la glucemia en ayunas disminuyó más en el grupo que recibió insulina por vía inhalatoria que en el que la recibió por vía subcutánea (diferencia ajustada -39.5 mg/dl; IC 95% [-57.5 a -21.6]). Si bien en el grupo que recibió insulina por vía inhalatoria se pudo observar una tasa inferior de episodios (episodios/100 pacientes por mes) de hipoglucemia (9.3 vs. 9.9; riesgo relativo 0.94, IC 95% [0.91-0.97]) hubo una significativamente mayor tasa de hipoglucemia grave en este grupo [6.5 vs. 3.3 eventos/100 pacientes por mes; riesgo relativo 2.0, IC 95% [1.28-3.12)]. La función pulmonar fue comparable entre ambos grupos.

Resultados similares se obtuvieron en otro estudio comparativo, con asignación de tratamientos al azar, entre pacientes diabéticos tipo 1 tratados antes de acostarse con insulina Ultralente más dosis de INI (Exubera®) antes de cada comida o dos a tres inyecciones de insulina regular e insulina NPH.<sup>7</sup> Si bien no hubo diferencias significativas en la reducción promedio de los niveles de HbA<sub>1c</sub> (diferencia ajustada 0.16%, IC 95% [-0.01-0.32]), los descensos en los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas y posprandial fueron mayores en el grupo que recibió INI en comparación con el que recibió insulina por vía subcutánea (diferencia media ajustada de glucemia en ayunas -25.17 mg/dl, IC 95% [-43.39 a -6.95]; glucemia posprandial -30.28 mg/dl, IC 95% [-54.58 a -5.97]). Se observó una tasa menor de eventos hipoglucémicos por individuo por mes en el grupo con INI (8.6 vs. 9.0; riesgo relativo 0.96, IC 95% [0.93-0.99]). A pesar de una elevada frecuencia de episodios de tos de intensidad leve a moderada (27% vs. 5%) y una mayor reducción de la capacidad de difusión de monóxido de carbono en el grupo con INI, las pruebas de función pulmonar no resultaron diferentes. En ambos estudios<sup>6,7</sup> se observó un aumento de los niveles de anticuerpos anti-insulina en los individuos que recibieron INI y esto no se asoció con cambios clínicos o de laboratorio relevantes.

**Satisfacción del paciente**

La evaluación de la satisfacción del paciente con DBT1 o DBT2 que recibía Exubera® o un régimen de INS fue el objetivo de un análisis global de dos estudios iniciales de 12 semanas de duración seguidos luego de 1 año de extensión.<sup>8</sup> En ellos, 70 pacientes con DBT1 y 51 con DBT2 fueron asignados aleatoriamente a recibir INI o INS. Para el período de extensión de 1 año se les permitió seleccionar cualquiera de los dos tratamientos. De los 60 pacientes que recibieron inicialmente INI, 85% (n = 51) eligieron continuar con ese tratamiento, 13.3% (n = 13) decidieron pasar a un régimen de tratamiento subcutáneo y 1.7% (n = 8) interrumpió el tratamiento con insulina. De los 61 pacientes que recibieron inicialmente INS 21.3% (n = 13) eligió continuar con el tratamiento, 75.4% (n = 46) decidió cambiar a INI y 3.3% (n = 2) interrumpió el tratamiento. Los autores comunicaron un aumento de la satisfacción global (37.9% vs. 3.1%; p < 0.01) y facilidad de uso (43.2% vs. -0.9%; p < 0.01) en el grupo con INI en comparación con el grupo con INS. Desde el inicio de esos estudios hasta el final de los estudios de extensión, el 0.8% de reducción de la HbA<sub>1c</sub> obtenido por los individuos que recibieron INI se mantuvo en el tiempo.

Otro estudio teórico de elección de tratamiento efectuado en 779 pacientes con DBT2 de 7 países, quienes no habían alcanzado el control glucémico objetivo con dieta, con hipoglucemiantes orales o con ambos, demostró que la disponibilidad de INI como opción de tratamiento aumenta significativamente la proporción de pacientes que teóricamente elegirían ser tratados con insulina.<sup>9</sup>

### Respuesta de anticuerpos

En muchos estudios en los que se utilizó INI se pudo demostrar que ésta produce una mayor respuesta de anticuerpos que la INS.

El análisis de los datos generales de las fases iniciales II y III de INI (Exubera®) en pacientes con DBT1 y DBT2 que usaban o que no usaban insulina al comienzo, mostró una mayor formación de anticuerpos en los pacientes que recibían INI en comparación con quienes recibían INS al final de los estudios iniciales.<sup>10</sup> La mayor respuesta de formación de anticuerpos se observó en pacientes con DBT1 que recibían INI (22.0%; IC 95% [19.5-24.5]). Los autores informaron que las diferencias significativas en los niveles de anticuerpos entre los pacientes con DBT1 y DBT2 se mantuvieron durante los 24 meses de duración de los estudios de fase III. La fijación de los anticuerpos contra la insulina no mostró asociación relevante con consecuencias clínicas adversas. No pudieron observarse correlaciones entre la fijación de anticuerpos y control glucémico, dosis de insulina requeridas, episodios hipoglucémicos o función pulmonar.

Un estudio prospectivo y aleatorizado mostró que la aparición de anticuerpos de afinidad alta o baja contra la insulina en pacientes con DBT1 tratados con INI (Exubera®) no altera la tolerancia posprandial a la glucosa, el perfil temporal de la insulina ni tiene impacto sobre la tolerabilidad.<sup>11</sup> Cuarenta y siete pacientes recibieron insulina NPH dos veces al día junto con la administración de INI antes de las comidas (n = 24) o INS (n = 23) por 24 semanas. El promedio (desvío estándar) de los niveles de anticuerpos contra insulina para los grupos que recibieron INI vs. INS fue 3.5 (3.9) vs. 2.6 (4.1)  $\square$ U/ml al inicio y 101.4 (140.4) vs. 2.6 (4.1)  $\square$ U/ml al final de la semana 24. Se comunicaron cambios similares en la semana 24 en comparación con los valores basales en estudios de pinzamiento glucémico para los grupos con INI e INS para la glucemia máxima (tasa ajustada de la diferencia por grupos de tratamiento 0.99; IC 90% [0.96-1.03]); área bajo la curva de la concentración de glucosa 0.98; IC 90% [0.88-1.08]) y el tiempo de duración de la acción de la insulina (29 min; IC [-49 a 108]). No se observaron eventos adversos atribuibles a los anticuerpos contra la insulina.

En un estudio multicéntrico, de grupos paralelos y de 24 semanas de duración se investigó la asociación entre los cambios de la función pulmonar y la respuesta inmunológica a la INI (Exubera®) en 226 pacientes con DBT1.<sup>12</sup> En ese estudio se comparó la INI con la INS combinada con la administración única o dos veces por día de insulina de acción intermedia o prolongada. Luego de un período comparativo de 12 semanas de duración y con asignación de los tratamientos al azar se llevó a cabo otro período de 12 semanas en el cual todos los pacientes recibieron solamente INS. En este estudio no se halló sensibilización de la vía aérea, como tampoco ninguna relación entre los niveles de anticuerpos y pequeños cambios en la función pulmonar.

### Seguridad

Para analizar la seguridad de esta formulación se presentaron los datos de 89 pacientes que recibieron tratamiento continuo por 4 años con Exubera®. En este grupo, la disminución de la capacidad y función se relacionó con la edad y fue comparable a la mostrada por los pacientes diabéticos que no recibían INI.

### Insulina AERx™

También se desarrolló el «AERx™ *insulin diabetes management system*», una formulación acuosa de insulina que es entregada en forma de aerosol, el cual es generado por un dispositivo controlado por un microprocesador. Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos de fase III con esta formulación de insulina.

### Influencia de las enfermedades de la vía aérea sobre la eficacia de la INI (AERx™)

En un ensayo clínico en hombres (n = 11) y mujeres (n = 9) no diabéticos se investigó el efecto de la infección respiratoria alta aguda no complicada sobre la farmacocinética y la

respuesta glucémica de la INI (AERx™). Los participantes recibieron una dosis única de INI (equivalente a 6 UI de INS) durante el curso sintomático de una infección del tracto respiratorio alto de más de 3 días de duración y una segunda dosis luego de la recuperación, dentro de las 3 semanas de la primera. No se observaron diferencias en la farmacocinética de la insulina ( $AUC_{0-6h}$ ,  $AUC_{0-8h}$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$ , MRT) ni en la respuesta glucémica durante el proceso infeccioso ni durante la recuperación.

### Farmacocinética de la INI

En un estudio monocéntrico, paralelo, abierto y aleatorizado se comparó la variabilidad intraindividual de los perfiles de glucosa e insulina después de una comida estandarizada en personas que recibieron INI (AERx™) o insulina regular.<sup>15</sup> Diecisiete pacientes varones no fumadores portadores de DBT1 recibieron una dosis fija personalizada de insulina humana durante cuatro días de tratamiento. La dosis correspondiente de INI (AERx™: n = 9) o por vía subcutánea se administró luego del desayuno. Se determinaron los niveles séricos de insulina y glucosa a intervalos regulares durante las 6 horas posteriores a la dosis. La variabilidad intraindividual entre la INI y la INS no mostró diferencias estadísticamente significativas para el área bajo la curva de 0-6 h de insulina (27% vs. 19%) y el área bajo la curva de 0-6 h de glucosa (30% vs. 23%). Se observó una menor variabilidad intraindividual en el grupo de INI en comparación con el grupo de INS para la vida media de la insulina, la constante de eliminación y el tiempo medio de permanencia. En un solo individuo se detectaron sibilancias audibles que constituyeron un evento adverso potencialmente asociado al fármaco en estudio. No se observaron cambios relevantes en la función pulmonar.

En otro estudio se investigó la influencia del sexo y de la forma de la boquilla del dispositivo de administración de INI sobre la administración de insulina en aerosol en individuos saludables.<sup>16</sup> No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre una boquilla cilíndrica con área de sección constante, una boquilla elíptica con área de sección constante y una boquilla elíptica de punta afinada y área de sección a la salida igual a la mitad del área de sección al ingreso.

### Otros conceptos de administración pulmonar de insulina

Otros conceptos para la administración pulmonar de insulina no están tan avanzados pero ya mostraron resultados promisorios.

### Insulina Technosphere™

En otro estudio transversal internacional se investigó la farmacocinética y la farmacodinámica de la insulina por inhalación (Technosphere™) y de la insulina regular administrada por vía subcutánea (48 vs. 24 IE) en 12 pacientes con DBT2 que participaron en 6 procedimientos de pinzamiento euglucémico de glucosa.<sup>17</sup> El estudio pudo demostrar una mayor velocidad de comienzo de acción y una menor duración de acción en el caso de la INI en comparación con la INS (máximo índice de infusión de glucosa  $3.3 \pm 1.4$  mg/kg/min en 45 min vs.  $3.4 \pm 1.5$  mg/kg/min en 225 min). Los autores concluyeron que la insulina Technosphere™ debería proveer un menor riesgo de hipoglucemia posprandial que la INS y debería ser adecuada para el reemplazo de secreción prandial de insulina en pacientes con diabetes.

En un estudio multicéntrico, 119 pacientes con DBT2 fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con INI Technosphere™ al momento de la ingesta o a placebo inhalable Technosphere™.<sup>18</sup> No hubo diferencias estadísticamente significativas en el FEV<sub>1</sub> o en el volumen total alveolar entre los grupos. No se observó ningún caso de hipoglucemia grave.

### Insulina Air™

El *Advanced Inhalation Research* (AIR™) es un dispositivo atomizador de partículas aerosolizadas que contienen insulina activado por la respiración. Aunque el dispositivo de inhalación

es relativamente pequeño, y representa así a una segunda generación de dispositivos de inhalación, y posiblemente mejore la conveniencia del paciente, es capaz de generar partículas relativamente grandes con diámetros entre 10-20  $\mu\text{m}$ , las cuales tienen un diámetro aerodinámico promedio de 1-3  $\mu\text{m}$  y son capaces de alcanzar la superficie alveolar.

Actualmente, Eli Lilly lleva a cabo estudios clínicos en fase III para este producto.

### Discusión

El miedo relativo al posible dolor causado por la autoinyección es un conocido impedimento para iniciar el tratamiento con insulina en pacientes diabéticos tipo 2; para el caso de las INI este factor es inexistente.

En verdad, la aceptación por parte del paciente de las INI ha sido buena en todos los estudios presentados y el procedimiento de inhalación fue bien tolerado. Sin embargo, la necesidad de automedir el nivel de glucosa en sangre, que puede llegar a ser doloroso, aún persiste. No está claro todavía si la aceptación de las INI será tan positiva en la práctica diaria como en los estudios clínicos. Debe tomarse en consideración el hecho de que los dispositivos de inhalación de «primera generación», como el AERx™ o el dispositivo Exubera® distan de ser pequeños y livianos y podrían ser complicados para algunos pacientes con DBT2 más ancianos.

También se informó que las fórmulas de INI parecen ofrecer un inicio de la acción sistémica más rápido, comparable y que en algunos casos supera a los análogos de insulina de acción rápida. Esto es cierto para los casos de Exubera® y AERx™, pero si esto es realmente ventajoso, todavía no ha sido dilucidado, por ejemplo: un análisis de 42 estudios controlados, aleatorizados, que estimaron el efecto de los análogos de la insulina de rápida acción contra la insulina normal en 7 933 pacientes con diabetes mellitus tipo 1, tipo 2 y gestacional, sugirieron solamente un beneficio menor con respecto a los niveles de HbA<sub>1c</sub> en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1, pero ningún beneficio en la población con DBT2 o diabetes gestacional.<sup>19</sup>

Otro problema para una clara evaluación de los puntos a favor y en contra del tratamiento con INI es que la literatura médica publicada en revistas médicas distinguidas sobre estudios que utilizan estas preparaciones cubre, como máximo, un año de tratamiento en un relativamente pequeño número de pacientes y muchas de esas comunicaciones están publicadas sólo en formato de resúmenes.

Así, muchos de los temores asociados con estas terapias no están clarificados aún. La mayor preocupación está centrada en la incertidumbre acerca de sus efectos a largo plazo. Es importante asimismo destacar que tal tratamiento tendrá que llevarse a cabo por muchos años en pacientes con DBT2 y por décadas en aquellos con DBT1. El pulmón no sólo contiene receptores para insulina,<sup>20</sup> sino que también degrada la insulina, al igual que otros constituyentes del polvo aerosolizado (sustancias para la estabilización de la insulina), los que pueden causar activación de los macrófagos alveolares capaces de liberar factores humorales con acción profibrogénica como el IGF-1.

Se sabe que la insulina tiene por sí misma propiedades promotoras de crecimiento y que existen en el pulmón receptores para ella. Además, la degradación de la insulina y otros constituyentes del polvo aerosolizado podrían provocar activación de los macrófagos alveolares capaces de liberar factores humorales con acción profibrogénica. En estudios en los que se evaluó el tratamiento con INI, se observó que no tuvo efecto sobre la función pulmonar, aunque debe considerarse que nuestros conocimientos sobre este tópico cubren hasta ahora sólo 4 años y tamaños de muestra pequeños. Otro motivo de preocupación lo constituye la duda acerca de situaciones que reduzcan funcionalmente la superficie absorptiva del tejido pulmonar, como la neumonía, pero también estados en los que ya ha ocurrido una pérdida irreversible de tejido capaz de absorber la insulina, como

sucede en el enfisema o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Es sorprendente el hecho de que la INI se absorbe más rápidamente en personas fumadoras, pero el grado en que esta absorción se incrementa podría depender del número y frecuencia de los cigarrillos consumidos y factores aún no conocidos; así, aconsejar reducción de dosis en los grandes fumadores es casi imposible (y el cigarrillo aún dista de ser considerado un vicio poco común).

Otro problema será el cálculo de precios de las compañías que planean producir INI, los cuales no se conocen, pero se espera que sean más caras que las insulinas para aplicación subcutánea. Esto se debe a que el 30% de la insulina se absorbe en la superficie alveolar y el resto será degradado proteolíticamente. De allí que la dosis requerida para conseguir un efecto reductor de la glucemia similar excede, dependiendo de los sistemas, en 8-10 veces la dosis administrada por vía subcutánea. La mayor cantidad de insulina requerida para el tratamiento con INI tendrá, sin dudas, su precio.

La formación de anticuerpos contra la INI, encontrada en muchos trabajos, parece ser un problema menor, dado que en ningún estudio se observó pérdida de la acción de la insulina. La formación de anticuerpos contra la insulina es un fenómeno también muy conocido luego del inicio del tratamiento con insulina humana administrada por vía subcutánea, pero ello tampoco tiene mayor significado clínico.

Para resumir, la eficacia terapéutica y la seguridad de la mayoría de las preparaciones de INI parecen ser comparables con los regímenes subcutáneos pero, si bien el inicio de acción es comparable al de los análogos insulínicos de acción rápida, no parecen proveer un control glucémico significativamente mejor.

Sus mayores ventajas parecen residir en un comienzo del tratamiento más rápido, especialmente en pacientes con DBT2, cuyo inicio es frecuentemente postergado debido el miedo a tener que inyectarse ellos mismos.

Las preguntas aún sin responder incluyen la posibilidad de efectos a largo plazo en el pulmón a causa de la INI, el uso en pacientes con disfunción pulmonar y la mayor cantidad de dosis de INI necesaria en comparación con el método de aplicación subcutáneo, y los costos que aún se desconocen.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Recepción: 30/12/2005 - Aprobación: 24/7/2006

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): dirección de correspondencia, otros datos del autor, bibliografía completa y full text.



## Papelnet SIIC

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.

Las versiones completas de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 30 de abril de 2007 en las páginas de [www.siic.info](http://www.siic.info) que se indican al pie de cada resumen.

Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

### a - Comentario acerca del artículo «Risk factors associated with depression in patients with diabetes type 2»



José Francisco Téllez Zenteno, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Departamento de Neurología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, México DF, México

**Objetivo.** Identificar la frecuencia de depresión en un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) y los factores asociados con su presencia. **Diseño.** Encuesta. **Sitio del estudio.** Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. **Unidades de estudio.** 189 pacientes con DM tipo 2. **Mediciones principales.** Para medir la presencia de depresión se utilizó la escala de Beck. Las variables independientes consideradas para explicar depresión fueron aspectos sociodemográficos de los pacientes (sexo, estado civil, religión, escolaridad, ocupación, nivel socioeconómico) y características de la enfermedad (tiempo de evolución, enfermedades asociadas, el cumplimiento con el régimen terapéutico y el control glucémico). **Resultados.** La frecuencia de depresión fue de 39% (74 pacientes). Entre los factores de riesgo destacaron los siguientes; ser viudo (RM 3.54, IC 1.56-8.11,  $p = 0.0007$ ), sexo femenino (RM 2.95, IC 1.50-5.82,  $p = 0.006$ ), ama de casa (RM 2.08, IC 1.10-3.94,  $p = 0.01$ ), incumplimiento terapéutico (RM 2.14, IC 1.12-4.10,  $p = 0.01$ ) y la presencia de enfermedades concomitantes (RM 5.60, IC 1.51-24.5,  $p = 0.002$ ). Por otra parte las asociaciones más constantes fueron la presencia de glucemia en la última consulta  $\geq 200$  (RM 3.23, IC 1.59-6.60,  $p = 0.0003$ ),  $\geq 250$  (RM 2.15, IC 0.93-5.03,  $p = 0.05$ ),  $\geq 300$  (RM 2.67, IC 0.75-9.85,  $p = 0.08$ ), así como el promedio de las últimas 5 glucemias  $\geq 150$  (RM 3.03, IC 1.58-5.82,  $p = 0.002$ ),  $\geq 200$  (RM 3.67, IC 1.76-7.73,  $p = 0.0001$ ),  $\geq 250$  (RM 4.07, IC 1.61-10.49,  $p = 0.0007$ ),  $\geq 300$  (RM 2.12, IC 1.48-3.02,  $p = 0.003$ ),  $\geq 350$  (RM 2.65, IC 2.20-3.20,  $p = 0.02$ ). **Conclusiones.** La frecuencia de depresión en pacientes con DM tipo 2 fue alta (39%). Destaca como variable asociada a la presencia de depresión un nivel alto de glucemia. Asimismo destacaron otras asociaciones como la presencia de enfermedades concomitantes, el sexo femenino y ser viudo o divorciado.



Información adicional: [www.siic.info/trabajosdistinguidos/diabetes/16/117.htm](http://www.siic.info/trabajosdistinguidos/diabetes/16/117.htm)  
Extensión aproximada: 6 páginas

### b - Incremento del riesgo de fracturas en pacientes con diabetes



Peter Vestergaard, Columnista Experto de SIIC  
Institución: The Osteoporosis Clinic, Aarhus Amtssygehus, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca

Además de las conocidas complicaciones de la diabetes, como retinopatía, nefropatía, neuropatía y arteriosclerosis, también lo son la osteoporosis y el incremento del riesgo de fracturas. La patogenia de la osteoporosis y las fracturas en pacientes con diabetes es compleja. Los factores que pueden contribuir a las caídas y fracturas en pacientes diabéticos comprenden la alteración de la visión por retinopatía, la alteración del equilibrio postural por neuropatía y arteriosclerosis, así como los episodios de hipoglucemia. La reducción de la densidad mineral ósea se relaciona con varios factores. Uno de ellos es el

aumento de la excreción de calcio por orina asociado con la excreción forzada de calcio debido a la hiperglucemia y glucosuria. El metabolismo de la vitamina D y de la parathormona puede estar alterado por hipoparatiroidismo funcional y disminución del nivel de 24,25-dihidroxitamina D. La alteración del metabolismo de la vitamina D y de la parathormona es particularmente prominente en pacientes con función renal reducida. La microangiopatía puede alterar la función endotelial. La macroangiopatía con aterosclerosis puede conducir a reducción del aporte sanguíneo a los huesos. En pacientes con neuropatía, la carga alterada para los huesos también puede contribuir a la pérdida de hueso. La glucación también puede estar implicada, con deterioro del entrecruzamiento del colágeno y reducción de la función de los osteoblastos debido a la formación de productos finales de glucación avanzada relacionados con la edad junto con alteraciones de los niveles de insulina y de factor de crecimiento similar insulina tipo 1 (IGF-1). El incremento del peso corporal observado en muchos pacientes con diabetes tipo 2 puede aumentar la densidad mineral ósea y prevenir las fracturas. El tratamiento con insulina y con hipoglucemiantes orales puede reducir el riesgo de fractura debido a la normalización de los niveles de glucemia.



Información adicional: [www.siic.info/trabajosdistinguidos/diabetes/16/118.htm](http://www.siic.info/trabajosdistinguidos/diabetes/16/118.htm)  
Extensión aproximada: 9 páginas

### c - Diagnóstico y tratamiento de la nefropatía diabética

José Antonio Gimeno Orna, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Hospital Comarcal de Alcañiz, Servicio de Endocrinología, Alcañiz, España

La nefropatía diabética es la afección renal secundaria a la hiperglucemia crónica. Aunque la excreción de albúmina urinaria es la clave del diagnóstico de la nefropatía diabética, hasta 30% de pacientes con diabetes tipo 2 con normoalbuminuria pueden tener una tasa de filtración glomerular  $< 60$  ml/min. Por ello es conveniente determinar simultáneamente ambas para la detección sistemática de nefropatía. El incremento de excreción de albúmina urinaria predice la progresión a nefropatía terminal e incrementa el riesgo vascular del paciente diabético. Recientemente describimos en nuestra población que tanto el incremento de la excreción de albúmina urinaria como la disfunción renal leve son capaces de predecir la aparición de eventos cardiovasculares. Los factores de riesgo más consistentes para la aparición y progresión de la nefropatía son la hiperglucemia (sobre todo en fases iniciales) y la hipertensión (principalmente en fases avanzadas). Hay nivel de evidencia A para recomendar en pacientes con nefropatía: optimización del control de la glucosa ( $HbA_{1c} < 7\%$ ), optimización del control de la presión arterial ( $< 130/80$  mm Hg) y uso de fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina. Debido a su elevado riesgo vascular, podría ser conveniente además lograr objetivos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad  $< 70$  mg/dl. En cualquier caso lo fundamental es una actuación simultánea y agresiva sobre todos los factores de riesgo vascular.



Información adicional: [www.siic.info/trabajosdistinguidos/diabetes/16/119.htm](http://www.siic.info/trabajosdistinguidos/diabetes/16/119.htm)  
Extensión aproximada: 8 páginas