

## Artículo original

# Respuesta de la glucemia a la administración de insulina sublingual

Raymundo Rodríguez Moctezuma<sup>1</sup>, René Patiño Ortega<sup>1</sup>, Guadalupe Acosta Irene<sup>2</sup>, Guadalupe Ligia Altamirano Álvarez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna, <sup>2</sup>Laboratorio Clínico

Hospital General Regional No. 72 "Lic. Vicente Santos Guajardo". IMSS

## Resumen

Se presentan los resultados de un estudio para evaluar la respuesta de la glucemia después a la administración de una dosis de insulina por vía sublingual en un grupo de pacientes diabéticos tipo 2.

Se seleccionaron 10 sujetos del Hospital General Regional No. 72 y 50 sujetos del Hospital de Solidaridad de Jamiltepec Oaxaca. Todos los sujetos suspendieron el tratamiento antidiabético 24 horas previas. Se administró una dosis de insulina regular dentro de cápsulas de gelatina a razón de 16 unidades en promedio. Se tomaron muestras sanguíneas a los 0 y 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos. La glucemia se determinó por técnica de glucosa-oxidasa.

En el grupo de Insulina se observa disminución de la glucemia desde los 15 minutos, con recuperación del nivel de glucemia inicial a los 120 minutos; no hubo modificación de los niveles de glucemia con placebo.

La insulina administrada en cápsulas por vía sublingual disminuye los niveles de glucemia en sujetos con diabetes mellitus tipo 2.

**Palabras clave:** *Diabetes mellitus, insulina, vía sublingual*

## Summary

In a group of diabetics type 2, the serum glucose response was measured after the administration of sublingual insulin.

Ten subjects were studied all of whom had suspended any other antidiabetic treatment 24 hours previously. Regular insulin was administered, 16 units average, inside a jelly capsule. Using the oxidase technique, serum glucose was taken at 0, 15, 30, 45, 90 and 120 minutes.

As soon as 15 minutes after the insulin, a glycemia decrease is seen which lasts for two hours. The group with placebo did not show any glucose change.

**Key words:** *Diabetes, glucose, insulin, sublingual insulin.*

## Introducción

La insulina además de la dieta y el ejercicio es la piedra angular del tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y gran número de los tipo 2, es decir, los que no responden al manejo habitual con dieta, reducción de peso e hipoglucemiantes orales.<sup>1-3</sup>

La administración por vía subcutánea de una o varias dosis de insulina en la población general de diabéticos representa un problema de cumplimiento terapéutico que se observa frecuentemente en la práctica clínica, debido al rechazo natural a un tratamiento que, en ocasiones, es de por vida.

Desde 1922 en que la insulina fue utilizada por primera vez, ha sido administrada por vía parenteral debido a la imposibilidad de suministro por vía oral dada la digestión que sufre a su paso por el tubo digestivo.

Por otro lado son bien conocidos otros problemas frecuentemente reportados, como las reacciones secundarias a su aplicación, la alergia local y la lipodistrofia, así como la variabilidad en su absorción y tiempo de acción debido a la técnica y sitio de inyección.<sup>2-5</sup>

Se han explorado otras vías para la administración de la hormona tanto en modelos animales como humanos; por vía vaginal en ratas y rectal en humanos; sin embargo su utilidad clínica no ha sido establecida.<sup>10,11</sup> Otro método investigado para su administración oral es por medio de liposomas, sin embargo las dosis requeridas para lograr un efecto equiparable a la vía subcutánea y la complejidad en la elaboración la hacen inaccesible.<sup>9</sup>

Varios investigadores han ensayado la administración por vía nasal con resultados variables, pero los efectos de irritación en la mucosa relacionados con el vehículo del fármaco no permiten su uso prolongado.<sup>12-14</sup>

Por otro lado desde hace largo tiempo se ha utilizado en la clínica la vía sublingual para la aplicación de múltiples fármacos como: nitroglicerina, captopril, nifedipina, analgésicos, incluso hormonas, produciendo un efecto terapéutico óptimo, de acción prácticamente inmediata y reproducible,

lo que hace que la posible administración de insulina por esta vía resulte atractiva.<sup>1,2,15-18</sup>

En el presente estudio se pretende evaluar la respuesta de la glucemia a la administración de una dosis de insulina por vía sublingual en pacientes diabéticos tipo 2.

## Material y métodos

Se incluyeron 60 sujetos diabéticos tipo 2 que aceptaron participar en el estudio, 10 sujetos del HGR 72 a los cuales se les administró ambos fármacos (insulina y placebo) en forma cruzada y 50 sujetos del Hospital de Solidaridad de Jamiltepec Oaxaca, divididos en dos grupos; cada grupo se conformó de 35 sujetos. Se excluyeron sujetos con sobrepeso mayor de 50%, con hipertensión y nefropatía grave (determinada por presencia de proteinuria mayor de tres cruces a la prueba de tira de Labstix en orina).

A todos los sujetos se les indicó suspender el tratamiento antidiabético 24 horas antes de la prueba y tener ayuno de por lo menos 12 horas previo al inicio de las maniobras. Posterior a un periodo de reposo de 15 minutos se obtuvieron muestras sanguíneas por punción a nivel del antebrazo, colocando un catéter endovenoso de teflón No. 16, mantenido heparinizado para la toma repetida de muestras.

Se tomaron 5 mL de sangre a los 0, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos, las cuales se mantuvieron en todos los casos en reposo de 15 minutos, para facilitar la formación de coágulo y obtención de suero por centrifugación a 3,000 r.p.m. por 10 minutos, y colección de alícuotas de no menos de 1 mL. La determinación de la glucemia fue por medio de la técnica de glucosa-oxidasa utilizando un equipo autoanalizador de química sanguínea Mod. 550 Exprés CIBA-CORNING en el HGR 72, y realizado en forma manual en el Hospital de Jamiltepec Oaxaca. Para la administración de los fármacos se etiquetaron dos frascos en ambas unidades como A y B por dos sujetos ajenos al estudio. Se utilizó bovina regular y solución salina como placebo. La dosis media administrada fue de .25 Unidades/kg con rango de .2 U a .4 U/kg en sujetos con sobrepeso mayor de 25%, resultando una dosis promedio total de insulina de 16.4 U. Se inyectó cualquiera de las dos soluciones en cápsulas de gelatina inerte que previamente contenían aceite de germen de trigo, la cual fueron totalmente vaciadas para contener ambos fármacos (insulina y solución salina). Posterior a la toma de la muestra basal se inyectó la cápsula de gelatina y se colocaron inmediatamente a nivel sublingual indicando al sujeto mantenerlas en ese sitio hasta la disolución completa de la cápsula, evitando en lo posible deglutir saliva durante dicho periodo. En el HGR 72 los sujetos tuvieron un periodo de "lavado" entre la administración de cada sustancia no menor de 72 horas; en ambas unidades la administración de los fármacos fue en forma aleatoria y doble ciego.

El análisis estadístico fue por medio de medidas de tendencia central y dispersión, anotadas como medias y desviación estándar, y prueba de t de Student para la descripción de los grupos de estudio, U Whitney para muestras dependientes (basal con cada tiempo de glucemia) y ANOVA de Rangos de Kruskal-Wallis para análisis a diferentes periodos de tiempo, por medio del paquete estadístico Sygma-Stat para Windows.

## Resultados

Las características de los grupos se muestran en el cuadro 1. El sobrepeso y el tiempo de evolución entre ambos grupos no revelaron diferencias significativas. El tiempo de ruptura de las cápsulas después de haber sido aplicada a nivel sublingual fue de 4 minutos en promedio, y la disolución completa de 9 minutos en ambos grupos.

En el análisis de todos los pacientes se observa una disminución de los niveles de glucemia en el grupo Insulina respecto al basal desde los 15 minutos y durante todo el tiempo de evaluación (cuadro 2). Se estratificaron los sujetos por tiempo de evolución de diagnóstico de diabetes, de menos y más de 5 años, y por sobrepeso de más y menos de 10%.

Cuando se analizan los grupos por tiempo de evolución de diabetes, en los que tenían más de cinco años, se observó una disminución de la glucemia en el grupo de insulina a los 15, 30 y 45 minutos, con  $p < 0.05$ , pero no a los 60, 90 y 120 mi-

**Cuadro 1.** Características generales de los grupos de estudio.

	Placebo	Insulina
<b>EDAD</b>		
Mínima	26 años	26 años
Máxima	60 años	60 años
media	46.4 ± 5.2	46.3 ± 5.4
<b>SEXO:</b>		
Femenino	19 (54%)	21 (60%)*
Masculino	16 (45.7%)	14 (40%)
<b>SOBREPESO</b>		
Sin sobrepeso	14 (40%)	21(60%)
Con sobrepeso	21 (60%)	14 (40%)
% sobrepeso	18.3 ± 9.22	15.7 ± 11.3*
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN</b>		
media (años)	5.77 ± 2.6	6.65 ± 3.4*
< 5 años	12 (34.1%)	14 (40%)
> 5 años	23 (65.7%)	21 (60%)
<b>DOSIS DE INSULINA</b>		
mínima		12 U.
máxima		25 U.
media		16.4 ± 3.1 U.

\*N.S.

**Cuadro 2.** Niveles de glucemia en miligramos de todos los sujetos, y diferencias entre el basal y los posteriores al tratamiento.

Grupos	Tiempo en minutos						
	0	15	30	45	60	90	120
Placebo (Sol. Inyectable) (n = 35)	230ζ (217) (263)	230 (218) (271)	230 (216) (266)	230 (216) (266)	232 (213) (266)	236 (220) (267)	236 (221) (270)
Insulina (n = 35)	235ζ (207) (307)	175* (155) (233)	180** (159) (238)	184** (163) (241)	182*** (169) (248)	186*** (175) (270)	195**** (182) (267)

() Cuartiles 25 y 75

ζ No significativo, \*p < 0.001, \*\*p = 0.001, \*\*\*p = 0.002, \*\*\*\*p = 0.01  
ANOVA de rangos de Kruskal-Wallis para grupo de Insulina en todos los tiempos p < 0.001**Cuadro 3.** Niveles de glucemia en miligramos, de los sujetos estratificados por menos de 5 años de diagnóstico de diabetes mellitus y diferencias entre basal y los posteriores a la administración de la insulina.

Grupos	Tiempo en minutos						
	0	15	30	45	60	90	120
Placebo (Sol. Inyectable) (n = 13)	230ζ (218) (267)	230 (218) (266)	231 (218) (270)	232 (214) (270)	232 (217) (268)	236 (210) (271)	240ζ (219) (278)
Insulina (n = 15)	235ζ (219) (300)	165* (155) (229)	169* (159) (234)	174* (163) (236)	179* (170) (241)	182* (175) (261)	195* (183) (267)

() Cuartiles 25 y 75

ζ No significativo

\*p &lt; 0.05

ANOVA de rangos de Kruskal-Wallis para grupo de insulina en todos los tiempos p 0.02

mentos respecto de la glucemia basal. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la disminución de la glucemia durante toda la curva. En los sujetos con menos de cinco años de diagnóstico se observa disminución en cada tiempo respecto a la basal y durante toda la curva de tiempo (cuadro 3). En los grupos de insulina los sujetos con menos de 10% de sobrepeso no se observan diferencias estadísticamente significativas entre la glucemia basal y cada uno de los tiempos. Para los sujetos con más de 10% de sobrepeso existe una disminución significativa de la glucemia respecto al nivel basal a los 15, 30 y 45 minutos con una p < 0.05, y durante el análisis de toda la curva, con p < 0.05, pero no cuando se analizan por separado la glucemia basal con la de los 60, 90 y 120 minutos.

No existen modificaciones significativas de la glucemia en el grupo de placebo, cuando se analiza el total de los suje-

tos, ni cuando se estratifican por tiempo de evolución y porcentaje de sobrepeso.

## Discusión

Se han explorado múltiples vías de administración de fármacos para su aplicación en la práctica clínica. La vía sublingual ha sido utilizada desde largo tiempo en la práctica cotidiana de suministro de medicamentos en los que se pretende un efecto rápido. Se ha intentado esta vía con buenos resultados para la administración de fármacos cardiovasculares, analgésicos e incluso hormonas.<sup>15,18</sup>

Si bien no se ha explorado en forma controlada la administración de insulina por la vía sublingual, se reporta en la literatura la utilización de la insulina por esta vía en pacientes pediátricos.<sup>19</sup> Se ha propuesto que dado que la molécula de insulina es una hormona de peso molecular bajo, es posible que pueda ser absorbida en mucosas intactas y produzca un efecto terapéutico con disminución de los niveles de glucosa, como se observa en los resultados del presente estudio.

Sin embargo, no se pudo descartar la posibilidad que el efecto pueda haber sido condicionado por insulina endógena, no obstante que no se observó disminución de la glucemia en el grupo que recibió placebo. En el presente estudio no fue posible determinar los niveles de insulina inmunorreactiva y de péptido C para determinar la magnitud de la absorción de insulina y correlacionarla con la curva de la disminución de glucemia.

Nuestro estudio adoleció de defectos metodológicos que no fueron posible controlar, como el hecho de haber utilizado dos poblaciones, la primera en el HGR 72 con grupos dependientes y la del hospital de Jamiltepec Oaxaca con grupos separados, así mismo la técnica para la medición de la glucemia que en la primera unidad fue por medio de autoanalizador, y en la segunda en forma manual. Por otro lado la medición de insulina inmunorreactiva y de péptido C que no fue posible determinar en el presente trabajo, tendrá que ser parte de la evaluación de la absorción de insulina por la vía sublingual.

Consideramos que el estado físico de la insulina, en forma líquida, pudiera no favorecer la absorción completa de la hormona, dada la dilución con saliva y probable deglución de ésta por los pacientes. Es probable que el cambio en el vehículo de la insulina en una solución oleosa o de gel con una humedad relativa máxima del 9% (recomendada para la contención adecuada en cápsulas de gelatina) mantendría el fármaco por tiempo más prolongado a nivel sublingual y podría incrementar su absorción.

## Conclusiones

La administración de una dosis de insulina regular colocada dentro de cápsulas de gelatina inerte para su aplicación

a nivel sublingual, disminuye los niveles de glucemia comparado con placebo en sujetos diabéticos tipo 2, a partir de los 15 minutos y durante un periodo de 120 minutos.

El efecto en la disminución de la glucemia es más evidente cuando la diabetes tiene menos de cinco años de evolución y, parcialmente, en sujetos con más de 10 % de sobrepeso.

En estudios subsecuentes se tratará de determinar los niveles de insulina inmunorreactiva y de péptido C para correlacionarlos con los niveles obtenidos de la curva de glucemia.

## Referencias

1. Bowman WL, Rand MJ. Sistema endocrinológico y drogas que afectan su función. En: Bowman, Rand (ed). Farmacología, bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas. 2a. edición. México: Interamericana 1984: 19.38-19.45
2. Bertram GK. Insulina. Bertram GK. En: Farmacología básica y clínica. 4a edición. Manual Moderno 1991: 524-531.
3. Niall J, Mac Pherson J, Feeldy J. News drugs: insulin. BMJ 1990; 300: 731-6.
4. Berger M, Cuepres HJ, Cantelán EA, y cols. Absorption, kinetics of subcutaneously injected-insulin preparations. Exp Med 1982; 97-110.
5. Jonatan T, Phillips H. Insulin injection technique. BMJ 1990; 301: 3-4.
6. Selan JL, Artur M. Devices insulin administration. Diabetes Care 1990; 13: 955-979.
7. Zinman B. The physiologic replacement of insulin. An elusive goal. N Engl J Med 1989; 321: 363-68.
8. Turner RC, Holman RR. Insulin use in NIDDM. Rationale based on pathophysiology of disease. Diabetes Care 1990; 13: 1011-1020.
9. Spangler RS. Insulin administration vía liposomes. Diabetes Care 1990; 13: 911-921
10. Yamaski Y, Shichiri M, Kawamori R y cols. The effectiveness of rectal administration of insulin suppository in normal and diabetic subjects. Diabetes Care 1981; 4: 454-458.
11. Ortega-Corona BG, Garcia-Pineda J, Parra A, Gallegos AJ. Hypoglycaemia associated to vaginal placement in rats. Arch Invest Med (Méx) 1989; 20: 239-242.
12. Moses AC, Giland SG, Carey MC, Flier JS. Insulin administered intranasally as an insulin-bile salt aerosol. Diabetes 1983; 32: 1040-1047.
13. Pontiroli AE, Alberetto M, Secchi A, Dossi Giorgio, Bosi Isabella, Pozza G. Insulin given intranasally induces hypoglycaemia in normal and diabetic subjects. BMJ 1982; 284: 303-306.
14. Salzman R, Manson JE, Grifing GT y cols. Intranasal aerosolized insulin. N Eng J Med 1985; 25: 1078-1084.
15. Angeli P, Chiesa M, Caregato L y cols. Comparation of sublingual captopril and nifedipine in immediate treatment of hypertensive emergencies. A randomized single-blind clinical trial. Arch Intern Med 1991; 151: 678-682.
16. Wachter RM. Symptomatic hipotension induced by nifedipine in the acute treatment of severe hypertension. Arch Intern Med 1987; 147: 556-558.
17. Cuellar RB, Ortega AD. Efectividad del captopril sublingual en crisis hipertensivas. Revista Medica La Salle 1991; 1: 13-19.
18. Kappy MS, Sonderer E. Sublingual administration of desmopressin. AJDC 1987; 141: 84-85.
19. Blanco-López A. Administración de insulina por vía sublingual en niños con diabetes mellitus insulino-dependientes. Bol Med Hosp Infant Mex; 1987; 44: 435.

## Erratas

1. En el Editorial "*Ars Longa, Vita Brevis*" aparecido en el No. 6 de 1998, página 225, columna primera, cuarta línea, dice **JURAMENTO HIPOCRÁTICO** y debería decir **AFORISMOS HIPOCRÁTICOS**.
2. En la Monografía aparecida en el número 1 del año sobre el "*Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica*" del Dr. José Mauricio Valero González, apareció una errata en la página 17, segunda columna quinto renglón: dice **ALERGIA** cuando debió decir **ANERGIA**, que cambia diametralmente el sentido de la frase.  
  
Nuestras excusas al autor y al público lector.
3. Por un error mecanográfico involuntario, en la página 259 del No. 6 de 1998, se hace referencia en varias ocasiones al **ÁCIDO NÍTRICO** en lugar de **ÓXIDO NÍTRICO** que es el término adecuado para esa molécula que se produce normalmente en muchos tipos de células, especialmente endoteliales.

EL EDITOR