



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

NUEVAS FORMULACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN NO INVASIVA DE INSULINA

Memoria de Trabajo de Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

JUNIO 2025

Autor: Jorge Savall Tendero

Modalidad: Revisión Bibliográfica

Tutor: Alejandro Ruiz Picazo

Índice

1.Resumen	3
2.Introducción	4
a) Glucosa e Insulina	4
1- Glucosa y su metabolismo	4
2- Insulina: síntesis y mecanismo de acción	6
b) Diabetes: Definición y tipos	7
c) Diabetes Mellitus Tipo 1	9
1-Epidemiología	9
2- Etiología	10
3- Diagnóstico, signos y síntomas	10
4- Complicaciones	11
5-Tratamientos actuales y sus limitaciones	12
3. Objetivos	14
a) Objetivo General	14
b) Objetivos Específicos	14
4.Material y métodos	14
a) Fuentes de búsqueda	14
b) Criterios de inclusión y exclusión	15
c) Resultados de la búsqueda	16
5. Resultados y discusión	17
a) Vía Oral	17
b) Vía Transdérmica	23
c) Vía Inhalada	29
6. Conclusiones	35
7. Bibliografía	36

1. Resumen

La diabetes tipo 1 es una patología crónica, de carácter autoinmune, que se estima afecta a más de 9 millones de personas a nivel mundial¹. Esta se caracteriza por una deficiencia total de insulina endógena, por la destrucción de las células beta pancreáticas, lo que provoca una dependencia absoluta de insulina exógena. Actualmente el tratamiento terapéutico empleado consiste en un régimen bolo-basal, definido por múltiples inyecciones subcutáneas de insulina. Este carácter invasivo supone una importante carga diaria, tanto a edades pediátricas como adultas, que puede repercutir en la adherencia al tratamiento y afectar negativamente a la calidad de vida del paciente. Es por ello que en investigación surge la necesidad de desarrollar formulaciones de insulina para la administración no invasiva, que permitan reducir esta carga, mejorando la eficacia del tratamiento para un mayor control glucémico.

A lo largo de este trabajo, basado en una revisión sistemática, se analiza la literatura científica reciente referente a las nuevas formulaciones para la administración no invasiva de insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. Los estudios y artículos revisados destacan tres vías de administración, correspondiente a la vía oral, la transdérmica y la inhalada, que se establecen como las principales alternativas no invasivas. Cada una de estas estrategias refleja formulaciones que logran anteponerse a los múltiples desafíos planteados por las distintas vías de administración, como pueden ser la degradación enzimática, la biodisponibilidad y la absorción. Pese a estos avances, las estrategias se enfrentan todavía a notables limitaciones en cuanto al traslado de estos resultados al modelo clínico humano, que permite establecerlas como tratamiento no invasivo de insulina la diabetes mellitus tipo 1 a mayor escala.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1; glucemia; insulina; vía de administración no invasiva; vía oral; vía transdérmica; vía inhalada.

2.Introducción

a) Glucosa e Insulina

1- Glucosa y su metabolismo

La glucosa es un monosacárido que posee un rol fundamental a nivel energético en el organismo, siendo la principal fuente de energía para las células del cuerpo, y en especial en órganos como los músculos, el hígado y el cerebro. El metabolismo de la glucosa es un proceso esencial en la generación de energía para el cuerpo. Este proceso se compone de varias etapas que van a ser reguladas por distintas hormonas y enzimas que aseguran un equilibrio entre requerimiento y disponibilidad energética. Entre estas etapas clave de este proceso se encuentran la absorción, el almacenamiento, la transformación y la liberación de glucosa.

La obtención de glucosa se produce a través de la ingestión de alimentos. Los hidratos de carbono, tras la ingesta, se descomponen en monosacáridos, como la glucosa, por la acción de la digestión. La glucosa es absorbida en el intestino delgado y entra al torrente sanguíneo, provocando una elevación de la glucemia. Desde la sangre, se distribuye a distintos tejidos celulares, para los que requerirá de la acción de diversos transportadores específicos denominados GLUT (Transportadores de Glucosa), que facilitarán su paso a través de la membrana celular.

Una vez dentro de la célula, comienza el metabolismo de la glucosa^{3 4} con un proceso llamado glucólisis. Este proceso ocurre en el citosol celular, convirtiendo la molécula de glucosa en dos moléculas de piruvato, generando posteriormente ATP y NADH.

Esto puede producirse en condiciones anaeróbicas o aeróbicas. En el caso de que existe suficiente oxígeno disponible, el piruvato se convierte en acetil-CoA en el interior de las mitocondrias, entra en el ciclo de Krebs, produciendo NADH y FADH₂, que generarán ATP mediante fosforilación oxidativa³.

En el momento en el que los niveles de glucosa en la sangre son elevados, como ocurre tras la ingesta de carbohidratos, el exceso de glucosa se almacena en forma de glucógeno en los músculos y el hígado. El proceso por el cual se forma este glucógeno a partir de la glucosa se denomina glucogénesis. Este glucógeno actúa como reserva y puede entrar en juego cuando la glucemia disminuye.

Cuando los niveles de glucosa en sangre disminuyen, el organismo recurre a la glucogenólisis, proceso por el cual se libera el glucógeno almacenado en el hígado durante la glucogénesis, transformándolo en glucosa libre. La glucosa es liberada al torrente sanguíneo, regula de nuevo la glucemia y es utilizada como fuente de energía en los músculos y el cerebro.

Además de a partir de la glucogénesis, el cuerpo también es capaz de producir glucosa mediante la gluconeogénesis. Este proceso ocurre principalmente en el hígado y los riñones, y se basa en la generación de glucosa a partir de precursores no glucídicos, como el lactato, el piruvato y el glicerol.

El metabolismo de la glucosa está regulado por diversas hormonas.

Por un lado, como se observa con las flechas verdes en la (Figura 1), cuando los niveles de glucosa en sangre son bajos, el glucagón permite la liberación de glucosa a partir del glucógeno hepático mediante la glucogénesis, y facilita la gluconeogénesis. Este es liberado por las células alfa de los islotes de Langerhans. Además, hormonas como la adrenalina y el cortisol juegan papeles destacados en el metabolismo de la glucosa.

Por otro lado, la insulina, marcada con las flechas naranjas en la (Figura 1), esta una hormona que tiene un rol fundamental en la regulación del metabolismo de la glucosa, debido a que es la encargada de regular los niveles de glucosa en sangre, favoreciendo la captación de glucosa por las células, promoviendo así su almacenamiento y utilización en diferentes procesos metabólicos.

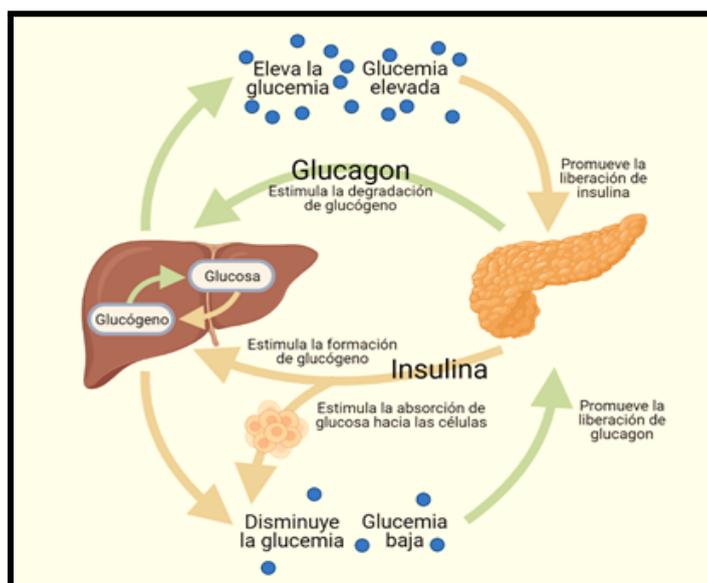


Figura 1. Regulación de la glucemia por las hormonas de los islotes pancreáticos: insulina y glucagón (Facultad de Medicina UNAM. Índice glucémico, metabolismo y control de la glucemia)²

2- Insulina: síntesis y mecanismo de acción

La insulina es una hormona peptídica producida y secretada por las células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas. Desde el punto de vista estructural ⁶, esta hormona se compone de dos cadenas polipeptídicas, la cadena A y la B, unidas entre sí por dos enlaces disulfuro intercatenarios y un tercer enlace disulfuro en la cadena A. En su forma madura, la cadena A contiene 21 aminoácidos y la cadena B contiene 30, resultando en un total de 51 aminoácidos en la molécula. La síntesis de insulina comienza a partir de ARNm con información genética para la cadena A y B, que en el retículo endoplasmático rugoso se traduce generando la preproinsulina ^{6 7}. Esta forma intermedia se pliega y forma enlaces disulfuro, para transformarse en proinsulina. Finalmente, se libera péptido C por acción de las enzimas proteolíticas, dando lugar a insulina activa. Este proceso de maduración de la insulina se observa en la *Figura 2. Estructura de la preproinsulina, proinsulina e insulina.*

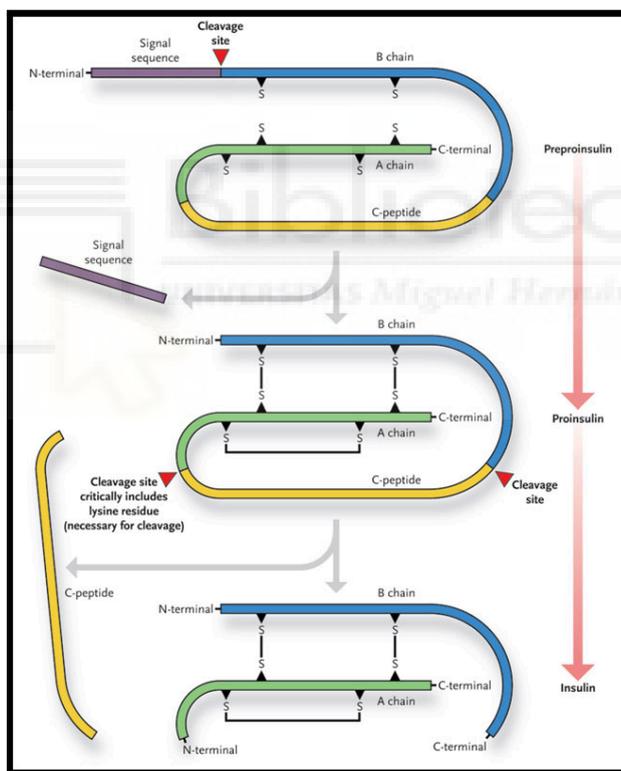


Figura 2. Estructura de preproinsulina, proinsulina e insulina (SAVALnet. El componente genético de la diabetes tipo 2; 2012) ⁷

El mecanismo de acción comienza con la unión específica de la insulina a un receptor transmembrana situado en la superficie de la célula diana. Este receptor, con actividad de tipo tirosina quinasa, se compone de dos subunidades beta que atraviesan la membrana y presentan actividad catalítica, y de dos subunidades alfa extracelulares que se encargan de unirse a la insulina. A partir de esta activación se

desencadena una cascada de señalización intracelular altamente regulada en la que destaca la participación de los sustratos del receptor de insulina (IRS), la proteína quinasa B Akt y la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) (Figura 3) ⁸. Esto provoca la translocación de los transportadores de la glucosa tipo 4 (GLUT4) a la membrana plasmática, favoreciendo la entrada de glucosa al interior de las células, principalmente en el tejido adiposo y en el músculo. Por otro lado, en el hígado, se produce la captación de glucosa por la glucólisis y la glucogénesis por acción indirecta de la insulina.

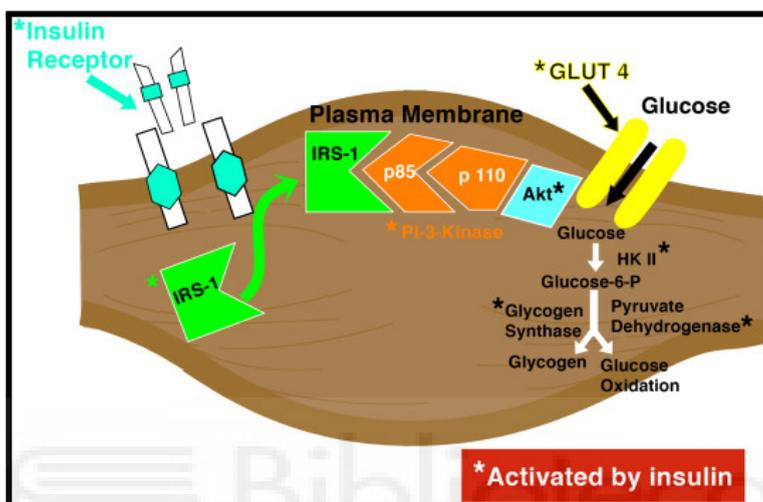


Figura 3. Representación esquemática del efecto de la insulina sobre la eliminación de glucosa muscular. (Ralph A. DeFronzo, et al. 2022) ⁸

El papel de la insulina en el correcto almacenamiento de energía es esencial. Además de su acción sobre el metabolismo de la glucosa, esta hormona participa en la síntesis de lípidos y proteínas, e inhibe su degradación.

La insulina es una hormona que ejerce un papel central en los mecanismos de obtención de energía en el cuerpo. Se trata de la principal hormona reguladora de la glucemia, ejerciendo el rol de reducir los niveles de glucosa en sangre mediante su captación y almacenamiento, permitiendo así mantener la homeostasis energética en el organismo. En consecuencia de su función central en la regulación, en el momento en el que aparecen alteraciones en su síntesis o producción, que provocan un desequilibrio en los procesos metabólicos, se dan patologías tales como la diabetes mellitus.

b) Diabetes: Definición y tipos

La diabetes es un trastorno metabólico crónico caracterizado por un deterioro de la función de la insulina, provocando una elevación continuada de los niveles de

glucosa en sangre, es decir, un estado de hiperglucemia. Esta alteración se establece cuando el páncreas no es capaz de producir insulina, cuando secreta niveles insuficientes de insulina, o cuando el organismo no puede utilizarla correctamente y su acción se ve reducida.

Dentro del término “Diabetes Mellitus”, encontramos distintos tipos, que establecen trastornos metabólicos independientes el uno del otro, presentando características clínicas y fisiopatología particulares, pero conectados entre sí por las consecuencias, niveles de glucosa en sangre elevados, provocados por una deficiencia en el rol de la hormona reguladora. En este conjunto de enfermedades destacamos principalmente tres tipos, la Diabetes Mellitus tipo 1, la Diabetes Mellitus tipo 2 y la Diabetes Mellitus gestacional ¹³.

- La diabetes mellitus tipo 1 ¹³ es una enfermedad autoinmune basada en un ataque por parte del sistema inmunológico a las células beta pancreáticas, que son las encargadas de la producción de insulina en el cuerpo. Este ataque conduce a la destrucción de estas células, que provoca una deficiencia total de insulina endógena, obteniendo así un descontrol glucémico. Para lograr un adecuado control de la glucosa en sangre se requiere de administración de insulina exógena. Esta forma de diabetes tiende a presentarse en la infancia o adolescencia, aunque también puede aparecer en la adultez.
- La diabetes mellitus tipo 2 ¹³ se caracteriza por la resistencia a la acción de la insulina y por una recesión de los niveles de células beta pancreáticas en funcionamiento. Este trastorno metabólico, viene dado por un desequilibrio en la acción y la producción de la hormona reguladora de la glucemia, que suele ir asociado a factores de riesgo modificables, como pueden ser el sedentarismo, la obesidad y una dieta desequilibrada, además de factores genéticos. Este tipo de diabetes suele aparecer en la edad adulta y la vejez, aunque en poblaciones más jóvenes su incidencia está en aumento.
- La diabetes mellitus gestacional¹³, como su propio nombre indica, se presenta durante el embarazo. Se caracteriza por una alteración en la tolerancia de los hidratos de carbono de la gestante. Esto ocurre cuando se produce una descompensación entre los requerimientos propios del estado gestacional y la capacidad del páncreas. La insulina secretada no es suficiente para compensar la resistencia fisiológica. Esta condición tiende a resolverse con el nacimiento, y por tanto el fin del embarazo, pero se establece como factor de

riesgo para desarrollar diabetes tipo 2 más adelante. Las mujeres que cursan con diabetes gestacional, tendrán mayores probabilidades de sufrir diabetes tipo 2.

Además de la diabetes mellitus tipo 1, tipo 2 y gestacional, existen otros tipos, menos frecuentes y con menor relevancia, que presentan características independientes de las anteriores. Entre estas encontramos la diabetes monogénica, un grupo que incluye formas de diabetes causadas por mutaciones en un solo gen, como la diabetes neonatal y la diabetes del adulto de inicio en juventud (MODY). Por otro lado, también se establece la diabetes secundaria, este tipo de diabetes se origina como consecuencia de otras patologías, condiciones médicas o tratamientos farmacológicos, que afectan directa o indirectamente a la función pancreática.

c) Diabetes Mellitus Tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1 es una patología autoinmune crónica basada en un deterioro en la producción de insulina por la destrucción selectiva de las células beta pancreáticas. Esto desemboca en un desequilibrio en la regulación del metabolismo de la glucosa debido a la deficiencia total de insulina.

1-Epidemiología

En el contexto epidemiológico, la diabetes tipo 1 representa una porción relativamente pequeña del total de casos de diabetes. Según la *Organización Mundial de la Salud (OMS)* ¹, esta patología representa alrededor del 10% de las más de 830 millones de personas que padecen diabetes a nivel global. En el caso de España, este porcentaje es similar al global, situándose también en torno al 10% ¹⁰.

La prevalencia y la incidencia de la diabetes tipo 1 están sufriendo un incremento sostenido, tanto a nivel nacional como mundial, durante las últimas décadas. En España, la incidencia anual de casos es de 12,5 por cada 100.000 habitantes, variando esta cifra según los rangos de edad. Al tratarse de una patología en la que su debut clínico se da más frecuentemente durante la infancia y adolescencia, la incidencia de casos será mayor en los grupos de corta edad, llegando a los 18,8 casos por cada 100.000 habitantes en niños menores de 14 años. Aunque a nivel nacional no existe un registro de casos, según la *Sociedad Española de Diabetes* ¹⁰, se estima que aproximadamente el 0,2% de la población en España sufre diabetes

tipo 1, representando una cifra superior a 90.000 personas. A nivel global, según los datos disponibles del año 2017, aproximadamente 9 millones ¹ de personas padecían esta patología. Según el estudio de la incidencia y la prevalencia, para el año 2040 se proyecta que los casos globales de diabetes tipo 1 podrían duplicar sus cifras, alcanzando los 17,4 millones de casos ¹¹.

2- Etiología

La etiología de la diabetes mellitus tipo 1 es multifactorial, está relacionada con una predisposición genética, sumado a ciertos factores ambientales.

Al tratarse de un proceso autoinmune, está principalmente mediado por linfocitos T autorreactivos donde la presencia de los alelos del complejo mayor de histocompatibilidad, en los HLA-DR3 y HLA-DR4, tienen un papel central.

A esta predisposición genética se le suman factores ambientales, que aunque no estén completamente definidos, se relacionan con la exposición a determinados virus, alteraciones en la microbiota intestinal o hipersensibilidad a ciertos antígenos a edades tempranas. La exposición a estos factores puede desencadenar este proceso autoinmune.

3- Diagnóstico, signos y síntomas

El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1 se establece en base a la combinación de tres criterios distintos, los clínicos, como signos y síntomas, los bioquímicos y los inmunológicos. Esta combinación va a permitir un diagnóstico correcto y confirmar su naturaleza autoinmune.

Las manifestaciones clínicas ^{1 12 14} suelen aparecer de manera repentina, pero la gravedad de estas va en aumento con el tiempo. Los signos y síntomas principales, y más frecuentes, son la poliuria, polidipsia, astenia y una pérdida de peso inexplicada, sin motivo aparente. A estos síntomas se les suman la aparición recurrente de cetoacidosis diabética en el momento del diagnóstico. Esta complicación se manifiesta con alteraciones gastrointestinales, náuseas, vómitos y respiración de Kussmaul, además de los síntomas mencionados anteriormente. La aparición de cetoacidosis sugiere que esta condición ha estado presente durante un tiempo considerable antes de la detección, y señala que el agotamiento de las reservas de insulina endógena se encuentra en fase avanzada.

Desde el punto de vista bioquímico, según las principales vías, como la Asociación Americana de Diabetes y la Federación Internacional de Diabetes ¹², los criterios de confirmación de diagnóstico se establecen en los siguientes resultados:

- Una glucemia plasmática superior o igual a 200 mg/dL a las 2 horas de administrar una sobrecarga de 75 gramos de glucosa.
- Una glucemia basal en ayunas superior o igual a 126 mg/dL.
- Una glucemia al azar, tomada en cualquier momento del día, superior o igual a 200 mg/dL.
- Una hemoglobina glucosilada (HbA1C) superior o igual a 6,5%. Este es un indicador del promedio de glucemia en los últimos 60 a 90 días, que ayuda en el diagnóstico y el control de la diabetes.

Además, cuando los niveles de glucosa en sangre en ayunas oscilan entre 100 y 125 mg/dL, y con una hemoglobina glucosilada en valores entre 5,7% y 6,4%, se diagnostica de prediabetes. Esta es una condición prediabética, en la que la glucemia se encuentra en valores superiores a los establecidos como normales, pero sin alcanzar los criterios que confirman el diagnóstico. Se establece como la etapa inicial del desequilibrio metabólico, debido a que existe una deficiencia en la producción de insulina endógena, sin llegar a darse una deficiencia absoluta.

Desde el punto de vista inmunológico, para la confirmación del diagnóstico de diabetes tipo 1, existen ciertos marcadores que permiten confirmar el carácter autoinmune de esta patología. Estos anticuerpos se dirigen contra diferentes proteínas en las células beta pancreáticas. Entre ellos se encuentran los anticuerpos Antiinsulina (IAA), los Anti-ZnT8, que se dirigen contra la proteína involucrada en el transporte de zinc, Anti-IA2 (antígeno de los islotes 2), Anti-GAD (descarboxilasas del ácido glutámico) e ICA (anticuerpo contra las células de los islotes). La determinación de algunos de estos marcadores apoya el diagnóstico de diabetes tipo 1.

4- Complicaciones

La diabetes tipo 1, al tratarse de una patología crónica, presenta un amplio espectro de complicaciones ¹² asociadas a un mal control glucémico. Estas se pueden clasificar en crónicas y agudas, y tiene un impacto en la salud del paciente.

Por un lado, las complicaciones crónicas más frecuentes se basan en microangiopáticas y macroangiopáticas. Estas se desarrollan de forma progresiva y van asociadas al grado de control sostenido en el tiempo. Dentro de las

microangiopatías, se incluyen la nefropatía diabética, que puede desencadenar una insuficiencia renal crónica; la retinopatía diabética, que puede provocar una pérdida de visión, causando ceguera; y la neuropatía diabética, que termina afectando al sistema nervioso, provocando, entre otras cosas, la pérdida de sensibilidad periférica. Dentro de las microangiopatías, se establece un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, como infarto de miocardio e ictus.

Por otro lado, las complicaciones agudas que más destacan son la hipoglucemia y la cetoacidosis diabética. La hipoglucemia se da cuando hay un desequilibrio en la relación de insulina y glucosa, pero a diferencia de la hiperglucemia, en este caso, hay un exceso de insulina sobre la glucosa disponible. Este estado provoca síntomas como temblor, sudoración, confusión, mareos, pérdida de conciencia, y en casos muy graves, incluso coma hipoglucémico. En cuanto a la cetoacidosis diabética, se trata de un estado en el que por carencia de insulina, está impedida la utilización de glucosa como fuente de energía para el cuerpo, lo que provoca una lipólisis excesiva y una formación de cuerpos cetónicos. Esto da lugar a una acidosis metabólica acompañada de deshidratación y pérdida de peso, que puede desembocar en coma. Ambas complicaciones son situaciones consideradas de emergencia médica.

Además, debido a los rangos de edad en los que suele darse el debut clínico y a la complejidad del manejo diario de esta patología, la diabetes tipo 1 también conlleva una considerable carga emocional, que puede afectar al bienestar psicológico del paciente.

5-Tratamientos actuales y sus limitaciones

El tratamiento de la diabetes tipo 1 se basa en la administración exógena de insulina, debido a que por la destrucción de las células beta del páncreas existe una deficiencia total de esta hormona reguladora del metabolismo de la glucosa.

Actualmente se emplean como tratamiento diferentes tipos de insulina exógena clasificadas según su perfil farmacocinético, que varían según su inicio, duración y pico de acción. Entre estas se encuentran las insulinas de acción rápida o ultrarápida, como aspart, glulissina y lispro, que se administran con las comidas para cubrir las necesidades posprandiales. También se emplean las insulinas basales de acción prolongada, como detemir, glargina y degludec, que aportan una liberación mantenida a lo largo del día para mantener unos niveles estables de

insulina. Por último, existen también las insulinas de acción intermedia, pero debido a su menor estabilidad, se encuentran en desuso actualmente.

A partir de estas formulaciones, se ha establecido como sistema de tratamiento un régimen Basal-Bolo, diseñado para reproducir el patrón de secreción por parte del páncreas, y ajustarse más al modelo fisiológico. Este régimen se pone en práctica mediante dos sistemas de administración distintos. Por un lado, se puede aplicar a partir de múltiples inyecciones subcutáneas diarias, generalmente incluyendo una inyección de insulina basal al día y una inyección de insulina de acción rápida con cada comida, dando un total de entre cuatro y cinco inyecciones diarias. Por otro lado, también existe el sistema de infusión subcutánea continua de insulina. A este se le conoce como Bomba de insulina y se trata de un dispositivo adherido al cuerpo de forma constante, conectado por un catéter, que va suministrando insulina según necesidad.

A su vez, el control de la glucemia para evaluar el grado de éxito del tratamiento se realiza mediante distintos métodos de monitorización del nivel de glucosa en sangre. El método tradicional para el control de la glucemia ha sido mediante glucómetros, que se basan en medir la glucosa capilar de forma puntual. Pero debido a su carácter invasivo y limitado, se han puesto en uso los sistemas de monitoreo continuo de glucosa, que facilitan el control dinámico de la glucemia mediante sensores subcutáneos. Además, se emplea la medición de la hemoglobina glucosilada para valorar el control promedio de la glucosa a largo plazo.

A pesar de que este tratamiento resulta efectivo y logra regular la glucemia en un porcentaje significativo de los casos, la administración de insulina continúa siendo un procedimiento altamente invasivo. En el caso del tratamiento mediante inyecciones subcutáneas, además del dolor y las molestias físicas que puedan provocar, existe el riesgo de que se den reacciones locales de hipersensibilidad y lipodistrofias si no se varía adecuadamente el lugar de administración. Por otra parte, en el caso de los sistemas de infusión continua, a parte de la incomodidad que supone portar constantemente un dispositivo conectado por un carácter al cuerpo, tienen una importante carga psicológica, particularmente en paciente pediátricos y adolescentes, que son más susceptibles a nivel emocional, lo que puede desembocar en una baja adherencia al tratamiento. Sumado a esto, la complejidad del abordaje terapéutico, la necesidad permanente de autocontrol y los cálculos dosis, aumentan el riesgo de errores, que pueden derivar en hiperglucemias mantenidas o en hipoglucemias graves.

Es por ello que aunque el tratamiento actual de la diabetes tipo 1 ha evolucionado en cuanto a eficacia y seguridad, la administración de insulina sigue siendo invasiva y difícil de mantener adecuadamente controlada a largo plazo. Esto potencia la necesidad de investigar nuevos enfoques terapéuticos en la administración de insulina que reduzcan su carácter invasivo y permitan una mejor adherencia al tratamiento.

3. Objetivos

a) Objetivo General

El objetivo general de la revisión es:

- Analizar y evaluar el estado actual del desarrollo de nuevas formulaciones para la administración no invasiva de insulina en pacientes con diabetes tipo 1, examinando su viabilidad, fundamentos farmacológicos y eficacia terapéutica.

b) Objetivos Específicos

Los objetivos específicos planteados en esta revisión son:

- Describir las principales estrategias de formulación para la administración no invasiva de insulina en el tratamiento de la diabetes tipo 1.
- Analizar y desarrollar los avances más recientes y relevantes en el diseño de estas nuevas formulaciones.
- Examinar la viabilidad, la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad, evaluando las evidencias clínicas y preclínicas de las nuevas formulaciones.
- Identificar las principales limitaciones de estas nuevas formulaciones, desarrollando los desafíos fisiológicos y farmacológicos más importantes que las engloban.

4. Material y métodos

a) Fuentes de búsqueda

El trabajo llevado a cabo consiste en una revisión bibliográfica basada en el estudio de las nuevas formulaciones para la administración no invasiva de insulina en el tratamiento de la diabetes tipo 1. Con ese propósito, la recopilación y selección de

artículos y literatura científica se realizó empleando como herramienta principal de búsqueda la base de datos PubMed. Esta base de datos, gestionada por la National Library of Medicine de los Estados Unidos, actúa como metabuscador enlazando distintas bases de datos relevantes como PubMed Central, MEDLINE y otros espacios científicos de acceso abierto como Elsevier. PubMed utiliza un sistema de búsqueda avanzada mediante el tesoro MeSH (Medical Subject Headings), descriptores controlados del vocabulario que permiten obtener búsquedas más controladas y concretas.

La búsqueda de nuevas vías de administración no invasiva de insulina se centró en cuatro vías: la oral, la transdérmica y la inhalada. Para la recopilación de información se utilizaron ecuaciones de búsqueda específicas para cada una de las vías de administración. Estas se construyeron a partir de unos términos MeSH comunes a todas ellas, como “*Diabetes mellitus, type 1*” o “*Diabetes mellitus*”, e “*Insulin*”, combinados con descriptores correspondientes a cada vía, resultando en:

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ECUACIÓN DE BÚSQUEDA
ORAL	((“ <i>Insulin</i> ” [MeSH]) AND “ <i>Administration, Oral</i> ” [MeSH]) AND “ <i>Diabetes Mellitus, Type 1</i> ” [MeSH]
TRANSDÉRMICA	((“ <i>Insulin</i> ” [MeSH]) AND “ <i>Administration, Cutaneous</i> ” [MeSH]) AND “ <i>Diabetes Mellitus</i> ” [MeSH]
INHALADA	((“ <i>Insulin</i> ” [MeSH]) AND “ <i>Administration, Inhalation</i> ” [MeSH]) AND “ <i>Diabetes Mellitus, Type 1</i> ” [MeSH]

b) Criterios de inclusión y exclusión

La revisión sistemática se ha centrado en las vías de administración oral, transdérmica e inhalada debido al grado de desarrollo científico actual y al interés terapéutico que presentan estas formulaciones en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1.

Por otro lado, se han descartado otras vías, como la intranasal, la rectal, la bucal o la sublingual, debido, principalmente, a la reducida representación de estudios clínicos actuales que permitan evaluarlas como posibles alternativas al tratamiento establecido. A pesar de que ciertas vías se han explorado, no presentan evidencia científica que respalde su viabilidad tecnológica, terapéutica o farmacológica, que las posicionen como posibles vías de investigación.

La vía rectal, por ejemplo, a pesar de haber sido explorada, presenta limitaciones como una baja aceptación social, una difícil aplicación práctica en el tratamiento diario y una absorción errática, que provocan que se descarte como alternativa al tratamiento actual. De forma similar ocurre con la vía intranasal, cuya investigación se ha visto limitada por falta de evidencia científica en la regulación de la glucemia. Además, las mucosas nasales presentan una superficie limitada, una absorción reducida y son vulnerables, pudiendo presentar reacciones adversas frecuentes. Por último, vías de administración como la sublingual y la bucal, presentan también problemas relacionados con una baja absorción. Esto se debe a la limitada permeabilidad de las mucosas de la cavidad oral, que conlleva unos desafíos tecnológicos y farmacológicos, que por el momento no se han desarrollado en investigación.

Además, no se han considerado vías como la intramuscular o la intravenosa por su carácter invasivo, contrario a los objetivos de este estudio.

Sumado a esto, en la búsqueda se han aplicado ciertos criterios de inclusión y exclusión que permiten acotar significativamente el número de artículos relevantes.

- Criterios de inclusión:
 - Artículos que evalúen formulaciones no invasivas de insulina con aplicación específica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1.
 - Artículos publicados en inglés o castellano.
 - Artículos disponibles en texto completo de forma gratuita.
 - Artículos publicados en un intervalo temporal comprendido entre los últimos diez años (2015-2025).
 - Artículos que presenten desarrollo, con evidencias preclínicas o clínicas.
- Criterios de exclusión:
 - Artículos centrados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.
 - Artículos de acceso limitado, resúmenes y artículos de opinión.
 - Artículos y publicaciones duplicadas.
 - Artículos desactualizados, con fecha de publicación superior a diez años.

c) Resultados de la búsqueda

Vía de	Ecuación MeSH	Intervalo	Nº de	Nº de artículos
--------	---------------	-----------	-------	-----------------

administración		temporal	artículos obtenidos	seleccionados
Oral	((<i>“Insulin”</i> [MeSH]) AND <i>“Administration, Oral”</i> [MeSH]) AND <i>“Diabetes Mellitus, Type 1”</i> [MeSH]	2015-2025	46	9
Transdérmica	((<i>“Insulin”</i> [MeSH]) AND <i>“Administration, Cutaneous”</i> [MeSH]) AND <i>“Diabetes Mellitus”</i> [MeSH]	2015-2025	49	10
Inhalada	((<i>“Insulin”</i> [MeSH]) AND <i>“Administration, Inhalation”</i> [MeSH]) AND <i>“Diabetes Mellitus, Type 1”</i> [MeSH]	2015-2025	19	7

5. Resultados y discusión

a) Vía Oral

La vía oral es la estrategia más extendida en la administración de medicamentos. Su carácter no invasivo y su cómodo modo de empleo la convierten en forma predilecta de los pacientes, en especial cuando se trata de tratamientos crónicos.

En la diabetes mellitus tipo 1, para la cual el tratamiento actual consiste en un régimen bolo-basal de insulina subcutánea, la investigación y el desarrollo de formulaciones orales de insulina supone una alternativa real, que mejoraría tanto el control glucémico como la calidad de vida de los pacientes. El objetivo de esta vía de administración es asemejarse lo máximo posible a la ruta fisiológica en la secreción endógena de insulina, facilitando la absorción desde el intestino a la vena porta hepática. Sin embargo, la insulina oral se enfrenta a numerosos desafíos y limitaciones, tanto farmacocinéticos como fisiológicos.

Las principales barreras de la administración oral de insulina se basan en una alta degradación enzimática, un pH variable con gran acidez gástrica y en una baja permeabilidad a nivel intestinal.

Por una parte, en el estómago y en su paso al intestino delgado, la insulina presenta una importante degradación enzimática, mediada por enzimas gastrointestinales

como la tripsina, la quimotripsina, la carboxipeptidasa y la pepsina. Este evento compromete la biodisponibilidad de la insulina oral.

Por otra parte, existe una variabilidad en el pH del tracto gastrointestinal que afecta a la insulina. El pH en el estómago oscila entre 1 y 3, siendo un pH ácido, mientras que el pH del intestino delgado tiene entre 5 y 7 correspondiente a un pH neutro. La acidez gástrica pone en riesgo la estructura terciaria de la insulina, desnaturalizándola, lo que podría impedir una correcta absorción.

Por último, el tracto gastrointestinal se compone de células epiteliales cubierta de glucocáliz y moco, los cuales actúan como barrera en la absorción de insulina. Sumado a esto, como se resalta en la revisión de Nabi-Afjadi de 2024 (Mohsen Nabi-Afjadi, et al.; 2024)¹⁶, la insulina es una proteína hidrofílica con una masa molecular alta, entorno a los 6000 Da, mientras que las células epiteliales solo permiten el paso de moléculas lipofílicas con masa molecular inferior a 700 Da, lo que limita la absorción intestinal.

Todas estas barreras se ven representadas en la (Figura 4. Barreras para la administración oral de insulina.)

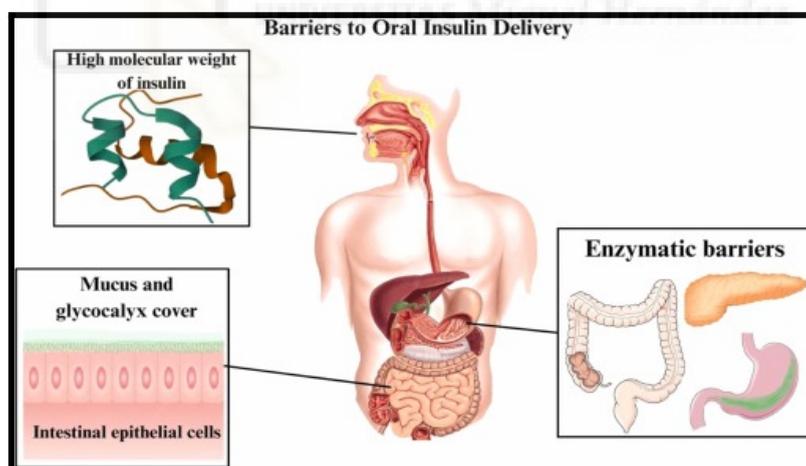


Figura 4. Barreras para la administración oral de insulina. (Mohsen Nabi-Afjadi, et al.; 2024)¹⁶

Dentro de esta revisión sistemática, se analizan los diferentes modelos de insulina oral que puedan hacer frente a estos desafíos.

Uno de los modelos más investigados para la administración oral de insulina consiste en formulaciones a base de nanopartículas poliméricas. En la revisión

sistemática de Lee de 2015 (Sang-Soo Lee, et al.; 2015) ¹⁷ se analizaron diferentes modelos relacionados con esta base. Por un lado, se encuentran las nanopartículas biodegradables de ácido poliláctico-co-glicólico, conocido como PLGA, que con la intención de proteger a la insulina de las condiciones del pH gástrico, se recubren con polímeros sensibles al pH, como el alginato o el HP-55. Según los resultados expuestos en la revisión, para el estudio en ratas diabéticas, la biodisponibilidad relativa de esta formulación con HP-55 aumentó en un 6,27% con respecto a la insulina subcutánea y a las 12 horas se había reducido en un 23,85% la glucosa, provocando un mantenimiento prolongado. Estos resultados muestran que, efectivamente, esta formulación podría proteger a la hormona a pH ácido y permitir su llegada al intestino delgado.

Por otro lado, pero siguiendo con el grupo de nanopartículas poliméricas descrito por Lee en 2015 (Sang-Soo Lee, et al.; 2015) ¹⁷, se encuentran las nanopartículas de quitosano. Este compuesto se trata de un polisacárido catiónico derivado de la quitina, que facilita la apertura de las uniones estrechas de las células epiteliales. Si las nanopartículas de quitosano se sintetizan por gelificación iónica en combinación con tripolifosfato de sodio o ácido poliacrílico, dicha formulación obtiene capacidades mucoadhesivas, lo que genera una mayor permeación sin aparición de toxicidad. Sin embargo, para esta presentación la sensibilidad al pH sigue siendo un desafío que limita su eficacia.

Además, en su revisión, Lee (Sang-Soo Lee, et al.; 2015) ¹⁷ describe modelos más innovadores y prometedores de nanopartículas poliméricas que requieren mayores desarrollo e investigación para valorar su alcance. Entre estos se encuentran las nanopartículas de insulina-dextrano, que, empleando proteínas de unión a la glucosa, como la Concanavalina A, desarrollan sensibilidad a la glucosa, imitando el modelo fisiológico durante un aumento de la glucemia, reduciendo la posibilidad de hipoglucemia posterior. Otro modelo innovador consiste en nanopartículas lipídicas sólidas, que modificadas a base de octaarginina, que favorece la mucoadhesión y el contacto con el epitelio intestinal, aumentando la permeación.

Siguiendo con las formulaciones para la administración oral de insulina, otro método desarrollado para tratar de superar los desafíos de esta vía consiste en nanopartículas de hidroxiapatita con polietilenglicol y ácido gálico. Esta estrategia se desarrolla en el estudio de Guan de 2017 (Yan-Qing Guan PhD, et al.; 2017)¹⁸,

basada en nanopartículas de insulina (INS) con núcleo de hidroxapatita (HAP) y recubiertas con polietilenglicol (PEG) y ácido gálico (GA), formando las nanopartículas HAP-PEG-GA-INS. La combinación de hidroxapatita con polietilenglicol favorece la hidrofilia de la formulación mejorando la permeabilidad intestinal de las nanopartículas, que, sumado a la acción antioxidante del ácido gálico, se potencia también la protección frente a enzimas digestivas. En los modelos murinos empleados en el estudio se observa una reducción significativa de los niveles de glucosa en ayunas, alcanzando hasta 7 horas de reducción progresiva de la glucemia, sin alcanzar el estado de hipoglucemia. A partir de las 7 horas, los niveles de glucosa volvieron a aumentar paulatinamente. Por lo que esta formulación podría presentar capacidad de control sobre la glucemia en ratones con diabetes tipo 1.

De la misma forma, otra estrategia que aborda el desafío de la barrera fisiológica en el tracto gastrointestinal se basa en nanopartículas aniónicas de sílice. Esta formulación de nanopartículas actúa sobre las integrinas de la superficie epitelial, activando la enzima quinasa de la cadena ligera de miosina. Esta activación conduce a la apertura reversible de las uniones estrechas entre las células epiteliales, lo que facilita el paso de la insulina a través del epitelio. Esta estrategia se evalúa en el estudio de Whitehead en 2021 (Kathryn A Whitehead, et al.; 2021)¹⁹, en el que empleando modelos murinos, se realiza una comparación de la biocompatibilidad entre una dosis de 10U/kg de insulina en nanopartículas aniónicas de sílice y una dosis de 1U/kg de insulina subcutánea. Como resultado de la prueba se obtiene que la bioactividad por vía oral es superior en un 35% en modelos sanos, en un 29% en modelos hiperglucémicos y en un 23% en modelos diabéticos, respecto a la vía subcutánea. Además, esta formulación muestra efectos hipoglucémicos durante aproximadamente 8 horas. Sumado a esto, el estudio histológico realizado no muestra signos de alteraciones y reacciones a nivel epitelial, por lo que su perfil de seguridad podría ser favorable. Todos estos resultados inspiran a pensar que las nanopartículas aniónicas de sílice se plantean como una alternativa eficaz y segura en la administración de insulina por vía oral, debido al aumento de permeabilidad que provocan, que mejora la absorción, y a su control glucémico prometedor.

A su vez, Li y Zhang (Yan Li, Xin Zhang, et al.; 2021) ²⁰ en su estudio de 2021 describe un modelo basado en nanopartículas zwitteriónicas de policarboxibetaina para tratar de adobar las limitaciones establecidas por la vía de administración oral. Esta formulación destaca por su capacidad de adaptación al pH de medio, variando su carga en función del pH. Con la acidez gástrica las partículas de policarboxibetaina presentan carga positiva, manteniendo a la insulina encapsulada y evitando su degradación. Mientras que según avanzan hacia el intestino delgado, con pH neutro, las partículas adquieren carga negativa, lo que favorece la liberación de insulina encapsulada y la relajación de las uniones estrechas del epitelio, mejorando la absorción. En el estudio de Li y Zhang de 2021 (Yan Li, Xin Zhang, et al.; 2021)²⁰, realizado con ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina, en primer lugar se analiza el comportamiento de distintas formulaciones de partículas zwitteriónicas de policarboxitaina cargadas con insulina (PCB/INS), para después evaluar la eficacia del modelo más prometedor. Las formulaciones comparadas son la PCB23/INS, la PCB36/INS y la PCB122/INS, que difieren principalmente en la longitud de su cadena lateral y les aporta características propias. Esta última formulación es la que muestra un perfil más prometedor y en la que posteriormente se centra el estudio, debido a que su cadena lateral polimérica más larga le otorga una mayor capacidad de interacción con la membrana intestinal, una mayor eficiencia en la encapsulación, una mayor protección de la insulina a la acidez gástrica, una mayor liberación en el intestino delgado y una mejor absorción por apertura de las uniones estrechas de las células epiteliales. Una vez se centra el estudio en la PCB122/INS, y tras su encapsulación con recubrimiento entérico, se obtiene que esta presentación logra una biodisponibilidad relativa de aproximadamente un 27%, frente a la vía subcutánea. Además estas mantienen una glucemia controlada, con un efecto hipoglucemiante prolongado en el tiempo, llegando a alcanzar las 10 horas. De ser así, este modelo supondría un gran avance en el tratamiento de insulina por vía oral para la diabetes mellitus tipo 1, por lo que se requiere mayor investigación y desarrollo de estudios preclínicos y clínicos que avalen estos resultados prometedores.

Por último, otra formulación que se desarrolla a partir de sistemas con sensibilidad a la glucosa, al igual que las nanopartículas a base de dextrano vistas anteriormente, es el modelo que evalúa en su estudio Gu en 2024 (Zhen Gu, et al.; 2024) ²², centrado en un complejo polimérico con sensibilidad a la glucosa. Esta formulación,

descrito como un sistema de micelas de tipo gusano, se basa en un copolímero dibloque anfifílico denominado PPF, que comprende por un segmento de policarboxibetaina zwitterionica hidrofílo y poli (2-aminoetilmetacrilato) modificado con ácido 4-carboxi-3-fluorofenilborónico (FPBA), mezclado con iones de zinc e insulina. Estas micelas encapsulan la insulina, impidiendo su degradación, consecuencia de la acidez gástrica, y facilitan su paso a través de la barrera intestinal. Según los resultados obtenidos en el estudio, en modelos murinos, esta formulación alcanzaría una biodisponibilidad oral de un 18,9%, y tendría la capacidad de formar un depósito de insulina en el hígado.

Ahora bien, la sensibilidad a la glucosa, propiedad diferencial de esta formulación, que puede permitir aproximar el tratamiento con insulina al modelo fisiológico de secreción de esta hormona, lo otorga el FPBA. Este compuesto provoca la formación de enlaces covalentes con los dioles presentes en la glucosa, lo que conduce a una disminución de la afinidad entre el complejo polimérico y la insulina, facilitando la liberación de la hormona a la circulación sanguínea. Por lo que un aumento en la concentración de glucosa provocaría un aumento de la liberación de insulina. El control posprandial de la glucemia en esta formulación se evalúa en el estudio anterior mediante una investigación in vivo con ratones diabéticos tipo 1. Estos ratones recibieron una dosis de 1000 U/kg de PPF cargado con insulina (PPF-ins), a los que 2 horas después de la administración, se le suministraron 3 gramos de alimento a cada ratón (flecha azul a las 2h en la *Figura.4*). Como se observa en la *Figura 4. Regulación de BG (Blood Glucose) posprandial en ratones diabéticos tipo 1 tratados con PPF-ins (1000U/kg)*, los niveles de glucosa disminuyeron y se mantuvieron dentro de los niveles normoglucémicos durante las 24 horas, a pesar de ciertas fluctuaciones tras la administración del alimento. Este efecto hipoglucémico sostenido a lo largo de las 24 horas, sin grandes fluctuaciones ni hipoglucemias, pone en evidencia la capacidad de almacenamiento en el hígado que poseen las micelas y la sensibilidad a la glucosa de la formulación, imitando el modelo fisiológico.

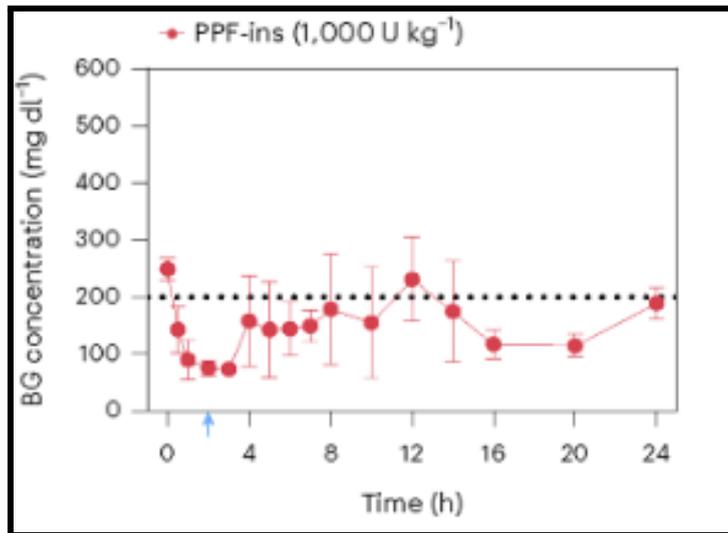


Figura 4. Regulación de BG (Blood Glucose) posprandial en ratones diabéticos tipo 1 tratados con PPF-ins (1000U/kg). (Zhen Gu,et al.; 2024) ²²

Esta formulación de insulina oral, además de mostrar resultados positivos a nivel de efectividad preclínica, presenta un perfil de seguridad adecuado, no existen evidencias de reacciones adversas ni toxicidad, derivados de su empleo ni de los materiales utilizados en su formulación. Esto la posiciona como un alternativa prometedora para la administración de insulina por vía oral, lo que supondría un avance en las terapias no invasivas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1.

Sin embargo, a pesar de los resultados preclínicos positivos obtenidos en los múltiples estudios analizados, trasladar todas estas investigaciones a la clínica plantea más barreras a sortear. En primer lugar, la traslación de los resultados al ser humano debe tener en cuenta la variabilidad interindividual en la absorción de insulina y las diferencias fisiológicas con respecto a los animales empleados en dichos estudios. En segundo lugar, debido a la complejidad de las formulaciones estudiadas, supone un desafío la producción y fabricación masiva de las mismas, sumado a los posibles costes de dicha fabricación. Además, se deberá establecer un perfil de seguridad adecuadamente fundamentado para evitar la toxicidad.

Para concluir, en la administración de medicamentos, la vía oral es la más empleada y la vía de elección para muchos pacientes. El desarrollo en la investigación de insulina por vía oral supondría un avance en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. Las formulaciones analizadas en esta revisión, basadas en nanopartículas y sistemas poliméricos con sensibilidad a la glucosa, muestran progreso en los desafíos planteados al inicio, desarrollando mejoras en la biodisponibilidad y la

estabilidad de la insulina. Aunque, todos estos resultados positivos requieren mayor investigación y desarrollo de ensayos clínicos, que los confirmen y los perfeccionen.

b) Vía Transdérmica

La investigación acerca de formulaciones no invasivas para la administración de insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus es un campo en constante evolución. En la búsqueda de hallar otras vías de administración como alternativa a la actual, se desarrolla la estrategia de la vía transdérmica a través de microagujas. A partir de los estudios obtenidos de la búsqueda, durante esta revisión sistemática se identifican las distintas estrategias en desarrollo para esta vía de administración, analizando las posibles ventajas y limitaciones de estas técnicas. Además, se destacan aquellas estrategias que mejor potencial presentan como alternativa a los tratamientos actuales.

Las microagujas son estructuras de tamaño muy reducido capaces de atravesar el estrato córneo, la capa más superficial de la piel, sin llegar a causar dolor debido a que no alcanzan las terminaciones nerviosas, dándoles un carácter mínimamente invasivo. En la formulación de microagujas para la administración de insulina se encuentran múltiples estrategias en vías de desarrollo.

En primer lugar, la estrategia basada en microagujas sólidas (*Figura 6.*) consiste en el diseño de estructuras capaces de atravesar la piel, formando canales en el estrato córneo que facilita una difusión pasiva de insulina de forma tópica. Dentro de este grupo también se encuentran las microagujas recubiertas (*Figura 6.*). Estas mantienen la estructura sólida de las anteriores, formadas habitualmente por metales, silicio o polímeros, pero variando la forma en la que se presenta la insulina. A esta microagujas se les impregna de insulina la zona superficial, lo que provoca que, con la penetración de la piel, se liberen de forma inmediata moléculas de insulina presentes en la superficie. Estas presentaciones, planteadas en la revisión realizada por Wen en 2021 (Ping Wen, et al.; 2021)²⁴, presenta distintas limitaciones para favorecer un adecuado control de la glucemia, como puede ser la falta de precisión en la dosis de insulina administrada, la dosificación irregular y el control de su liberación, que impide obtener un control prolongado.

Por otra parte, Wen en 2021 (Ping Wen, et al.; 2021)²⁴, en su revisión describe también un enfoque basado en microagujas huecas (*Figura 6.*). Este sistema

consiste en la administración de insulina en estado líquido a través de microcanales establecidos por la implantación de un parche de microagujas huecas que permite su paso al estrato córneo. Al igual que las estrategias anteriores, en esta se presentan limitaciones y desafíos, como el cálculo de la dosis, la administración mediante sistemas de infusión que limitan su miniaturización.

Otro sistema de liberación de insulina por vía transdérmica son las microagujas solubles (*Figura 6.*). Este modelo está desarrollado en base a la fabricación de microagujas compuesta por polímeros biodegradables tales como la polivinilpirrolidona, el alcohol polivinílico o la carboximetilcelulosa, según describe Marlow en 2022 (Maria Marlow, et al.; 2022) ²⁵. En este tipo de microagujas la insulina se encuentra liofilizada en el interior, y a medida que se van degradando se libera. De nuevo, al igual que con el resto de estrategias analizadas, este modelo presenta limitaciones debidas al control de la liberación de insulina. Las microagujas se degradan rápidamente, liberando la insulina en un plazo corto de tiempo, impidiendo así una acción prolongada sobre el control de la glucemia.

Por último, un modelo más novedoso en la administración transdérmica de insulina consiste en las microagujas de hidrogel (*Figura.5*). Esta estrategia se basa en un sistema polimérico tridimensional con capacidad de absorber el líquido intersticial, aumentar su tamaño y como consecuencia liberar insulina. Una de las ventajas principales de este modelo, descrito por Cui, Zhang y Guo en 2022 (Young Cui, Can Yang Zhang, Xin Dong Guo, et al.; 2022) ²⁶, es su capacidad para liberar la insulina se forma sostenida, lo que puede favorecer al control rápido y estable de la glucemia.

Todas esta presentación se ven ilustradas en la *Figura 6. Tipos de microagujas con su estructura antes y después de la inserción en la piel humana.*

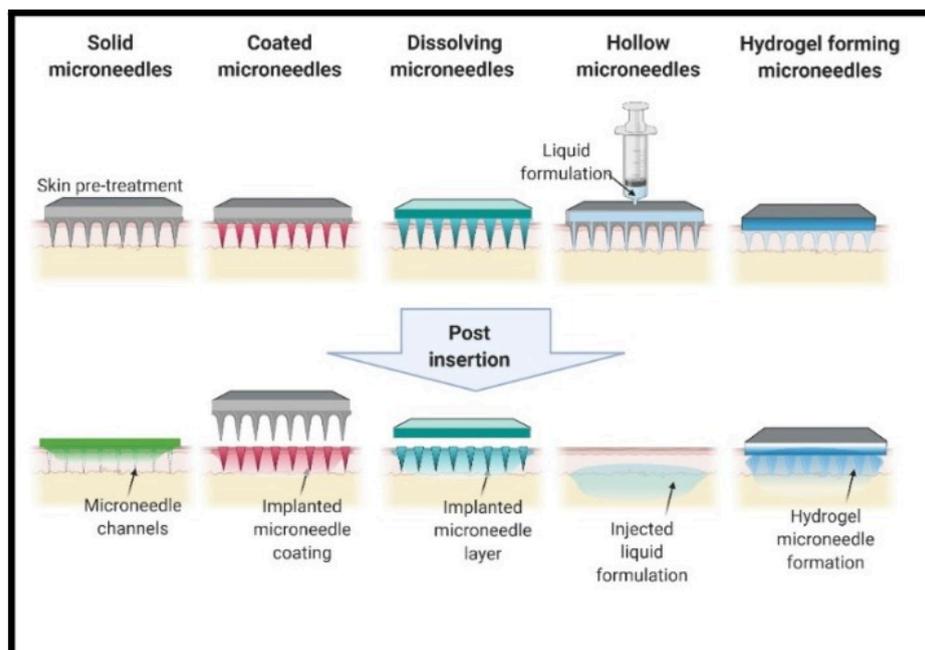


Figura 6. Tipos de microagujas con su estructura antes y después de la inserción en la piel humana. (Maria Marlow, et al.; 2022) ²⁵

Ante las limitaciones comunes a todas estas presentaciones anteriores de adaptarse a los estímulos fisiológicos, surge una nueva rama de investigación relacionada con este último modelo, basada en sistemas de hidrogel funcionalizado. Estos dispositivos consisten en microagujas sensibles a la glucosa, que actúan en base a las necesidades fisiológicas del paciente.

Esta innovadora estrategia, presenta dos mecanismos de sensibilidad a la glucosa, tratados en la revisión sistemática de Martínez Navarrete, de 2024 (Miquel Martínez Navarrete, et al.;2024) ²⁷, relacionado con modelos basados en glucosa oxidasa y en ácido fenilborónico (PBA).

Por una parte, los sistemas formulados con glucosa oxidasa basa su sensibilidad a la glucosa en las reacciones bioquímicas derivadas de la oxidación de la glucosa. La oxidación de la glucosa por medio de la glucosa oxidasa obtiene como producto ácido glucónico, peróxido de hidrógeno y consumiendo oxígeno (Figura 7.).

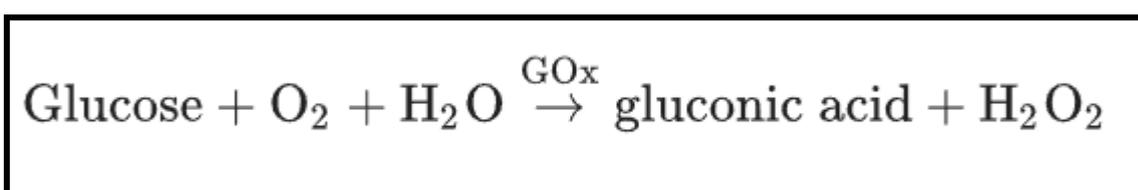


Figura 7. Ecuación química de la oxidación de la glucosa catalizada por glucosa oxidasa.

(Peng Zhang, et al.; 2021)²⁸

La obtención de peróxido de hidrógeno y el consumo de oxígeno durante la reacción puede dar lugar a la liberación de insulina por parte de las microagujas cuando se de un estado de hiperglucemia. Sumado a esto, se produce una reducción de pH en la zona afectada debido a la producción de ácido glucónico durante la oxidación. Este último evento, da pie a la investigación de posibles materiales sensibles a estos estímulos, lo que supondría una señalización de la presencia de glucosa. A lo largo de la revisión de Martínez Navarrete (Miquel Martínez Navarrete, et al. ; 2024)²⁷, se evalúa la eficacia de los diversos estímulos desencadenantes de la liberación de insulina de analizando el tiempo de inicio de acción y la duración de los niveles normoglucémicos, comprendidos como <200mg/dl en roedores, forma individual y conjunta. En el caso de la liberación de insulina desencadenada por hipoxia, se obtuvo un inicio de acción de 30 minutos, mientras que la duración del efecto fue de en torno a 4 horas. Siguiendo con el peróxido de hidrógeno como desencadenante, se vio una velocidad de acción de 30 minutos a 2 horas y una duración de acción dentro de los niveles normoglucémicos de aproximadamente 4 horas. Por otro lado, en el caso del modelo de glucosa oxidasa sensible al pH, la formulación más destacada, basada en microagujas compuestas por una mezcla de alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona, obtuvo un tiempo de inicio de acción de 30 minutos y una duración de acción manteniendo la glucemia <200mg/dl superior a 12 horas. En cambio, si se emplean conjuntamente estímulos como la hipoxia y el peróxido de hidrógeno, el inicio de acción tardará 1 hora, y su duración será de 5 horas. Frente a estos datos podemos afirmar que el modelo de microagujas sensibles a la glucosa con glucosa oxidasa, es una vía de desarrollo prometedora para la administración de insulina en el tratamiento de la diabetes tipo 1.

Por otra parte, el empleo de PBA en estos sistemas también podría plantearse como solución para la liberación de insulina sensible a los niveles de glucosa. Como se analizó también en una formulación de insulina oral, empleando el mismo compuesto para aportar sensibilidad a la glucosa, esta estrategia se fundamenta en la formación de enlaces covalentes entre el ácido fenilborónico y los grupos dioles presentes en la glucosa. Este proceso provoca el hinchamiento del polímero, lo que permite la liberación de insulina de forma regular en base a las necesidades fisiológicas y al nivel de glucemia.

Basando la información en los estudios analizados en esta revisión, el estudio de Webber de 2022 (Matthew J. Webber, et al.; 2022) ²⁹ pretende evaluar la eficacia de un parche de microagujas de hidrogel sensibles a la glucosa, con PBA, en roedores cuyo rango normoglucémico es de 180mg/dl a 200mg/dl. La liberación de insulina en este tipo de formulaciones se centra en la ruptura de los grupos dioles en estado de hiperglucemia. El estudio demostró que, durante el tratamiento con este tipo de parches, los niveles de glucosa, que partían de 400mg/dl, fueron reduciendo progresivamente y se forma pulsátil, durante 4 horas, para posteriormente establecerse y mantenerse en valores normoglucémicos durante al menos 8 horas más. Sumado a esto, durante este estudio se plantea uno de los desafíos principales de las microagujas de hidrogel, que es su resistencia a la hora de atravesar la piel. Se evaluó dicha resistencia mecánica mediante una prueba de compresión progresiva de una placa de acero sobre un conjunto de estas microagujas. El resultado fue que no se vieron signos de fractura crítica hasta una fuerza de 0,6 N/aguja, por lo que, considerando que la fuerza necesaria para atravesar la piel humana es de 0,1 N/aguja, el conjunto de microagujas sería capaz de penetrarla con éxito.

Además, en el estudio de Wang de 2024 (Siling Wang, et al.; 2024) ³⁰ se desarrolló un modelo de microagujas sensibles a la glucosa con PBA, que incorporan óxido férrico rojo en su matriz. Este compuesto se emplea como indicador visual para la identificación del momento en el que se agota la liberación de fármaco. El hecho de no tener forma de saber cuando se agota la dosis de insulina es algo que limita el control de la glucemia por parte del paciente, y puede llevar a la interrupción del tratamiento. Incorporando óxido férrico rojo en el núcleo interno de la microaguja, se observó una relación entre la intensidad de la mancha roja y la liberación de insulina, a mayor liberación, más se desvanecía la mancha (proceso observado en la *Figura 8*). Esto permite plantear la opción del óxido férrico rojo como indicador de dosis, solventando uno de los principales desafíos de los sistemas de microagujas inteligentes de liberación controlada, lo que mejorará la adherencia, seguridad y control en el tratamiento.

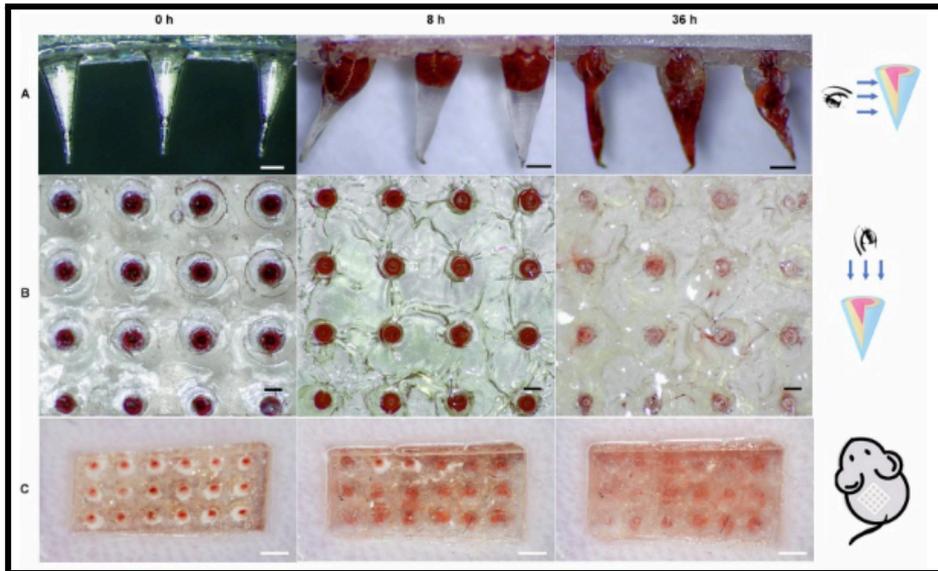


Figura 8. Decoloración *in vitro* e *in vivo* del parche de microagujas con óxido férrico rojo en diferentes momentos. (A). Vista lateral. (B). Vista superior. (C). Insertado en la piel dorsal de ratones diabéticos. (Siling Wang, et al.; 2024) ³⁰

Los modelos de microagujas con sensibilidad a la glucosa se adaptan en mayor medida a las necesidades metabólicas del paciente al tratar de reproducir la respuesta fisiológica de liberación de insulina, mediada por el páncreas. Esto supone importantes ventajas respecto a los sistemas convencionales vistos previamente. Sin embargo, esta vía de administración se sigue enfrentando a numerosos desafíos.

Entre estos se encuentra la estabilidad térmica, que debido al tipo de preparaciones en las que se basa la formulación de estas microagujas, a temperaturas superiores a 40°C durante una temporada superior a un mes podría provocar la pérdida de funcionalidad, según describe M. Marlow (Maria Marlow, et al.; 2022) ²⁵. No obstante, S. Wang (Siling Wang, et al.; 2024) ³⁰, resalta en su estudio que debido a la incorporación de insulina en polvo sólido en las microagujas, los análisis de estabilidad acelerada arrojan datos de estabilidad funcional y estructural tras su almacenamiento a 40°C durante 6 meses.

Otra de las limitaciones, en esta ocasión relacionada con los modelos de microagujas con glucosa oxidasa es el uso de peróxido de hidrógeno. Este compuesto produce toxicidad local y podría inactivar la glucosa oxidasa. Es por ello que se deben introducir depuradoras de este compuesto para evitar su entrada al

cuerpo, como resaltan Cui, Zhang y Guo en su revisión (Young Cui, Can Yang Zhang, Xin Dong Guo, et al.; 2022) ²⁶.

Además, se deben tener en cuenta las limitaciones de una producción de este tipo de formulaciones a mayor escala, teniendo en cuenta la precisión que requieren este tipo de elaboraciones. A esto se le suma la variabilidad interindividual de la absorción, no todos los pacientes diabéticos presentan la misma absorción de insulina, lo que debe llevar a una diferenciación clara de las dosis.

A pesar de los numerosos frentes que quedan por resolver, la vía de administración transdérmica representa una de las alternativas más prometedoras en la búsqueda de formulaciones no invasivas para la administración de insulina en diabetes mellitus tipo 1. Los estudios revisados sobre este tema plantean que las microagujas transdérmicas, y más concretamente, las sensibles a la glucosa, muestran una eficacia relevante en el control y mantenimiento de la glucemia, sin causar dolor ni eventos adversos relevantes. Esto, sumado a la necesidad de mayor investigación y desarrollo clínico, podría posicionar a estos modelos a la vanguardia de las nuevas formulaciones no invasivas de insulina.

c) Vía Inhalada

Dentro de las nuevas formulaciones para la administración no invasiva de insulina, otra de las alternativas con mayor desarrollo y mayor número de estudios actuales es la vía inhalada. La administración de insulina por vía pulmonar aparece como alternativa al tratamiento invasivo actual, con el objetivo de mejorar el control postprandial de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

La estrategia más desarrollada actualmente, y en la que se centra esta revisión sistemática, consiste en la formulación de insulina humana para inhalación en polvo seco centrada en la tecnología Technosphere, que es la base del sistema de insulina inhalada Afrezza. Esta tecnología consiste en micropartículas de fumaril dicetopiperazina que encapsulan la insulina y permiten su transporte hacia los alvéolos pulmonares profundos, favoreciendo su absorción y evitando el primer paso hepático. Afrezza (MannKind, Danbury, CT), destaca por ser la única formulación de insulina con carácter no invasivo aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) en 2014 ³⁴. Por lo que, lo que se busca en los diversos estudios clínicos analizados es argumentar a favor de su eficacia

comparable a la de las insulinas prandiales subcutáneas y su perfil farmacocinético favorable.

Todos los estudios clínicos analizados en la revisión, se basan en un modelo terapéutico mixto, que combina la administración de insulina basal subcutánea, como degludec o glargina, con la administración de insulina prandial inhalada Technosphere, Afrezza. Esta estrategia pretende imitar la secreción de insulina a nivel fisiológico, para lograr un control glucémico integral en el tratamiento de la diabetes tipo 1. En este caso, la insulina inhalada Technosphere se emplea para cubrir las necesidades posprandiales de esta hormona de forma rápida, mientras que la insulina basal atiende las necesidades metabólicas a lo largo del día, a nivel constante.

En primer lugar, la administración de Afrezza se realiza mediante un inhalador de polvo seco de tipo pasivo, sin propulsor, cargado por cartuchos precargados que poseen la dosis correspondiente de insulina. El inhalador consiste en un dispositivo compacto y portátil (*Figura 9.*), además de reutilizable, lo que brinda una mayor comodidad en el tratamiento para el paciente. Los cartuchos precargados de insulina en polvo se establecen en tres presentaciones, unidades de 4, 8 y 12 unidades internacionales de insulina, según describen Heinemann y Parkin (Lutz Heinemann, Christopher G. Parkin.;2018) ^{35 34} (*Figura 10.*). Debido a esta presentación, para calcular los bolos de insulina, se combinan las dosis para adaptarse a las necesidades del paciente. Esta modalidad presenta limitaciones relacionadas con la precisión posológica y la flexibilidad en las dosis, debido a que se basan en unas concentraciones establecidas.



Figura 9 . Dispositivo Inhalador Afrezza. (MannKind Corporation. About Afrezza;2025) ³⁴



Figura 10. Cartuchos Afrezza (MannKind Corporation. About Afrezza;2025)³⁴

En segundo lugar, en cuanto a las características farmacológicas de la insulina Technosphere, se trata de una insulina humana de acción ultrarrápida que mediante la tecnología utilizada se absorbe en el epitelio de los alvéolos pulmonares profundos. El inicio de acción de esta presentación se establece en torno a 12 minutos, con un efectos máximo a los 35 a 45 minutos desde la administración y una duración corta, en torno a las 2 horas, según mostró J. Grag con el *Estudio STAT* (Satish J. Garg, et al., *Estudio STAT*; 2018)³⁶. Esta característica en la velocidad de acción, la destaca de las insulinas disponibles actualmente, presentando una acción más próxima al modelo fisiológico de secreción endógena de insulina, lo que le aporta propiedades farmacológicas que pueden mejorar el control glucémico.

Entre estas propiedades, el hecho de que los efectos máximos de la insulina Technosphere sean más tempranos provoca que los valores posprandiales de glucosa de 60 a 90 minutos después de las comidas sean menores en comparación con la insulina aspart subcutánea. Estos datos se obtienen del *Estudio STAT* con J. Grag (Satish J. Garg, et al., *Estudio STAT*; 2018)³⁶.

Este perfil de acción, además, reduce el riesgo de hipoglucemias en comparación con la insulina aspart, empleada en el tratamiento actual. Esto se observa en el estudio de Seaquist de 2019 (ER Seaquist, et al., 2019)³⁷, para el cual se clasificaron las hipoglucemias en tres tipos, siguiendo la categorización empleada por la American Diabetes Association. Las tres categorías corresponden a la hipoglucemia de clase 1, documentada con síntomas, donde la glucosa es ≤ 70 mg/dL; la hipoglucemia de clase 2, clínicamente significativa, donde la glucosa es < 54 mg/dL; y la hipoglucemia de clase 3 grave, para la que se requiera asistencia externa. En el estudio se observó una reducción significativa global de los episodios de hipoglucemia en el tratamiento con insulina Technosphere en comparación con la

aspart. Los datos reflejaron que se redujo en un 30,8% , un 38% y un 50,4% las hipoglucemias de clase 1, 2 y 3, respectivamente, del tratamiento con insulina inhalada sobre la insulina subcutánea (*Figura 11*).

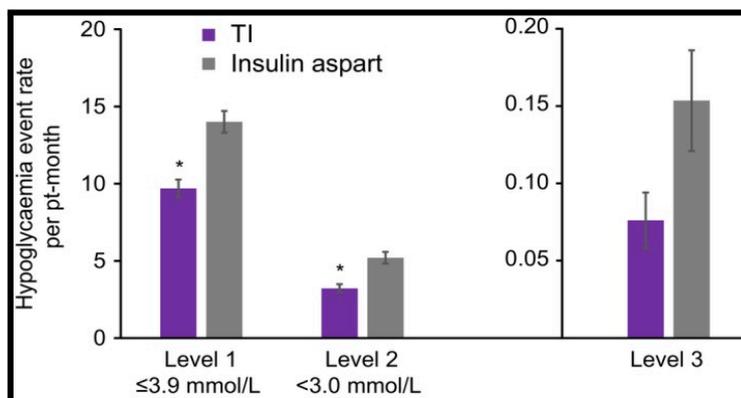


Figura 11. Resumen de las incidencias y eventos de hipoglucemia de nivel 1,2 y 3 tras el tratamiento con TI o insulina aspart. P:participante, TI: Insulina Technosphere (ER Seaquist, et al.,2019) ³⁷.

Así mismo, el estudio del *Grupo INHALE-3* (Roy W. Beck, et al. 2024) ³⁸, reflejó una reducción en el riesgo de hipoglucemias, debido a que al presentar un perfil de acción más rápido y más corto, se evitan la superposición de acción entre dosis, provocadas correcciones en la pauta posológica.

En lo referido al control de la glucosa a largo plazo, medido a partir de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), continuando con el estudio del *Grupo INHALE-3* (Roy W. Beck, et al. 2024) ³⁸, se obtuvieron resultados estables entre los participantes tratados con el modelo basal- bolo y los participantes tratados con insulina Technosphere combinada con insulina basal. El control glucémico en los participantes con insulina inhalada no fue inferior al del tratamiento convencional, obteniendo una HbA1c, a las 17 semanas, de 7,62%±1,06% para el grupo Afrezza y 7,54% ±0,77% para el grupo con tratamiento habitual. Estos resultados muestran que la vía inhalada podría presentar una eficacia comparable a la del tratamiento convencional a largo plazo.

A pesar de su perfil clínico favorable observado en los estudios seleccionados, la vía de administración inhalada puede presentar ciertas limitaciones. Es relevante tener en cuenta que la insulina inhalada Afrezza no es la primera en ser comercializada. Entre 2002 y 2007, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), de Estados Unidos, y la Agencia Europea de Medicamento aprobaron la

comercialización de Exubera, por Pfizer, la primera insulina inhalada en el tratamiento de la diabetes mellitus. Esta fue retirada del mercado debido a múltiples factores como, un inhalador de gran tamaño (*Figura 12.*), una seguridad pulmonar puesta en duda, una escasa aceptación y la ausencia de propiedades diferenciales respecto al tratamiento establecido.



Figura 12. Dispositivo inhalador Exubera (Science Museum Group, Exubera Insulin Inhaler Device) ⁴⁰

A pesar de que Afrezza presenta propiedades farmacológicas diferenciales respecto a Exubera, y sobre todo respecto al tratamiento actual por vía subcutánea, siguen existiendo ciertas limitaciones a tener en cuenta sobre esta vía de administración. Entre estas limitaciones se pueden encontrar la falta de flexibilidad de las dosis medidas por cartuchos precargados, así como el uso adecuado del dispositivo inhalador, que requiere una técnica característica que si no se aplica puede afectar a la eficacia del tratamiento.

Además de esto, se plantean cuestiones acerca de la seguridad y el impacto de la vía inhalada sobre la función pulmonar. Cabe destacar que el uso de la insulina Technosphere en pacientes con enfermedades pulmonares, tales como EPOC o asma, está contraindicado. Según se observó en el estudio del *Grupo INHALE-3* (Roy W. Beck, et al. 2024) ³⁸ y la revisión de Heinemann y Parkin de 2018 (Lutz Heinemann, Christopher G. Parkin.;2018) ³⁵, los sujetos con enfermedades pulmonares crónicas presentaron un mayor número de reacciones adversas tales como broncoespasmos, disnea, sibilancias y exacerbaciones. Sumado a esto, en ambos estudios, puso en práctica la prueba del Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1) en el grupo de participantes sometidos al tratamiento con Afrezza frente al grupo control. Esta prueba consiste en medir la cantidad de aire exhalada en el primer segundo después de una inhalación profunda, y se emplea para medir la función pulmonar. Según ambos estudios se produjo una disminución leve del FEV1 en el grupo tratado con Afrezza frente al control. La revisión de

Heinemann y Parkin (Lutz Heinemann, Christopher G. Parkin.;2018) ³⁵, mostró una disminución inicial significativa durante los tres primeros meses para los participantes tratados con insulina Technosphere. Se obtuvo una variación de 3200mL al inicio, frente a 3125mL al final de los tres meses para los tratados con Afrezza, que en comparación con la variación del grupo control, que fue de 3210mL al inicio, frente a 3175mL al final de ese mismo lapso de tiempo, muestra esa diferencia significativa en la función pulmonar (*Figura 13*). Por otra parte, en la (*Figura 13. FEV1 en función del tiempo de estudio*), obtenida de este mismo estudio, se observa cómo transcurridos de los tres primeros meses esta diferencia entre grupos se reduce, estabilizando la disminución de FEV1, manteniendo ambas curvas paralelas. Al tratarse de una disminución inferior al 20% del FEV1 inicial, esta variación no se clasifica como un evento adverso.

Además, se observó que las variaciones en el FEV1 desaparecieron una vez abandonado el tratamiento. Por lo cual, la función pulmonar experimentó cambios a los largo del tratamiento con insulina Technosphere, pero estos fueron reducidos, sin agravamiento en el tiempo y limitados al tiempo en tratamiento.

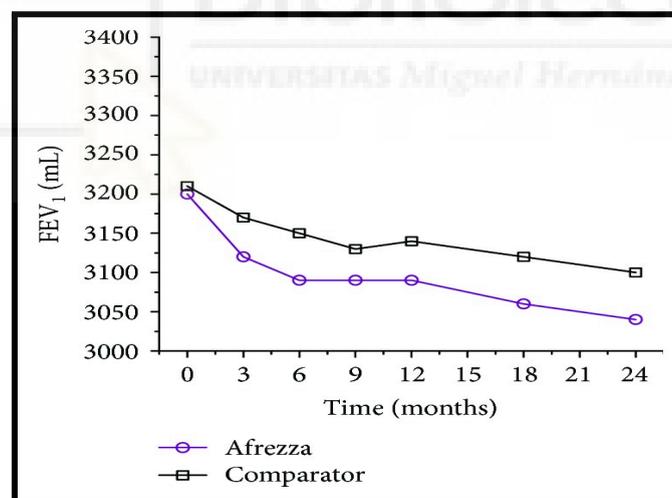


Figura 13 . FEV1 en función del tiempo de estudio (Lutz Heinemann, Christopher G. Parkin.;2018) ³⁵

En resumen, la insulina inhalada de la mano de Afrezza se plantea como alternativa no invasiva al tratamiento habitual. El análisis de los estudios muestra que farmacológicamente, esta vía puede suponer beneficios tanto a nivel de la reducción de eventos hipoglucémicos, como en el control postprandial de la glucemia. Además, debido a su carácter no invasivo supondría un mayor nivel de aceptación

por parte de los pacientes. Sin embargo, se requieren mayor número de estudios sobre esta vía, encaminados a desarrollar los desafíos y limitaciones que puedan aparecer en la traslación a su aplicación terapéutica en la práctica clínica.



6. Conclusiones

- Las formulaciones no invasivas de insulina representan una alternativa prometedora a la administración subcutánea, con base farmacológica sólida y eficacia potencial.
- Las principales estrategias se agrupan en tres vías: oral (nanopartículas y sistemas sensibles a glucosa), transdérmica (parches de microagujas) e inhalada (Afrezza).
- Los avances más destacados incluyen sistemas inteligentes que imitan la secreción fisiológica y una formulación inhalada ya aprobada por la FDA.
- Las formulaciones orales y transdérmicas muestran buena eficacia preclínica; Afrezza ofrece acción rápida pero requiere ajustes clínicos; en general, se necesitan más estudios clínicos.
- Las principales limitaciones son la degradación, baja absorción, seguridad pulmonar, liberación insuficiente y costes de producción y escalado.



7. Bibliografía

1. World Health Organization. Diabetes, [Internet]. WHO; 14 noviembre 2024 [visitado 28 marzo 2025]. Enlace: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Facultad de Medicina UNAM. Índice glucémico, metabolismo y control de la glucemia [Internet]. Ciudad de México, UNAM; [visitado 10 abril 2025]. (*Figura 1. Regulación de la glucemia por las hormonas de los islotes pancreáticos: insulina y glucagón*). Enlace: <https://fisiologia.facmed.unam.mx/index.php/indice-glucemico-metabolismo-y-control-de-la-glucemia/>
3. Veronica Pacheco-Gomez, Alejandra Caballero-Zamora, Sergio Martinez-Gonzalez, Omar Prado-Rebolledo, Arturo Garcia-Casillas. Bioquímica y vías metabólicas de polisacáridos, lípidos y proteínas [Scielo]. México: Abanico veterinario volumen 11; 2021 [visitado 12 abril 2025]. Enlace: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-61322021000100205
4. Slideshare. Metabolismo de los carbohidratos [Internet]. 2011 [visitado 12 abril 2025]. Enlace: <https://es.slideshare.net/slideshow/metabolismo-de-los-carbohidratos-9001451/9001451>
5. Maria de los Angeles Levya Montero, Yarimi Rodríguez Moldón, Raisa Rodríguez Duque, Silvio Niño Escofet. Mecanismos moleculares de la secreción de insulina, [Scielo]. Cuba; Correo Científico Médico, 2020; [visitado 30 marzo 2025]. Enlace: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812020000200764
6. Freddy Gonzalez-Mujica. Insulina. Estructura, síntesis, secreción, depuración y degradación (Revisión) [Internet]. Universidad Central de Venezuela; Vitae Academia Biomédica Digital; 2017, [visitado 2 abril 2025]. Enlace: https://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_5600.pdf
7. SAVALnet. El componente genético de la diabetes tipo 2 [Internet]. SAVALnet; 2012; [visitado 1 mayo 2025]. (*Figura 2. Estructura de preproinsulina, proinsulina e insulina*). Enlace: <https://www.savalnet.com.py/cienciaymedicina/progresosmedicos/23250.html>
8. Ralph A. DeFronzo, et al.. Insulina: El regulador maestro del metabolismo de la glucosa [ScienceDirect]. Metabolismo, Volumen 129; 2022; [visitado 14 abril 2025]. (*Figura 3. Representación esquemática del efecto de la insulina sobre la eliminación de glucosa muscular.*) Enlace: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026049522000208>

9. MedlinePlus. Diabetes, [Internet]. National Library of Medicine; [visitado 28 marzo 2025]. Enlace: <https://medlineplus.gov/spanish/diabetes.html>
10. Sociedad Española de Diabetes. Un estudio de la SED aclara la situación de la diabetes tipo 1 en España, [Internet]. Sevilla; SED; 2019; [visitado 30 marzo 2025]. Enlace: <https://www.sediabetes.org/comunicacion/sala-de-prensa/un-estudio-de-la-sed-aclar-a-la-situacion-de-la-diabetes-tipo-1-en-espana/>
11. Ivan Fernandez. Un estudio mundial revela que el número de diabéticos se duplicará en 2040 [Internet]. Redacción Médica; 2022; [visitado 29 marzo 2025]. Enlace: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/medicina-interna/un-estudio-mundial-revela-que-el-numero-de-diabeticos-se-duplicara-en-2040-8303>
12. American Diabetes Association. Acerca de la diabetes, [Internet]. ADA; 2025, [visitado 29 marzo 2025]. Enlace: <https://diabetes.org/es/sobre-la-diabetes>
13. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. ¿Qué es la diabetes?, [Internet]. NIH; [visitado 29 marzo 2025]. Enlace: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/que-es>
14. Ministerio de Sanidad. La Diabetes [Internet]. Madrid; Gobierno de España; [visitado 2 abril 2025]. Enlace: <https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/diabetes/diabetes.htm>
15. International Diabetes Federation. Diabetes tipo 1 [Internet]. IDF; 2025; [visitado 30 marzo 2025]. Enlace: <https://idf.org/es/about-diabetes/types-of-diabetes/type-1-diabetes/>
16. Mohsen Nabi- Afjadi, Vahideh Tarhriz, et al.. Revolutionizing type 1 diabetes management: Exploring oral insulin and adjunctive treatments [ELSEVIER]. Biomedicine & Pharmacotherapy; 2024; [visitado 20 marzo 2025]. (*Figura 4. Barreras para la administración oral de insulina*) . Enlace: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332224006929?via%3Dihub>
17. Sang-Soo Lee, et al.. Nanoparticle based insulin delivery system. the next generation efficient therapy for type 1 diabetes [PubMed]. Journal of Nanobiotechnology; 2015; [visitado 21 marzo 2025]. Enlace: <https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-015-0136-y>
18. Yan-Qing Guan PhD, et al.. Preparation and characterization of hydroxyapatite nanoparticles carrying insulin and gallic acid for insulin oral delivery [ELSEVIER]. Nanomedicine: Nanotechnology, biology and medicine; 2017; [visitado 21 marzo 2025].

2025].

Enlace:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1549963417302071?via%3Dihub>

19. Kathryn A Whitehead, et al.. Anionic nanoparticles enable oral protein delivery by enhancing intestinal permeability [PubMed Central]. Nat Biomed Eng; 2019; [visitado 24 marzo 2025]. Enlace: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7461704/>
20. Yan Li, Xin Zhang, et al.. Charge-switchable zwitterionic poly carboxybetaine particle as an intestinal permeation enhancer for efficient oral insulin delivery [PubMed Central]. Theranostics; 2021; [visitado 2 abril 2025]. Enlace: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7977443/>
21. S.A. Mostafavi, et al.. Efficacy and safety of oral insulin compared to subcutaneous insulin: a systematic review and meta-analysis [PubMed]. Springer Nature Link,Journal of Endocrinological Investigation; 2015, [visitado 21 marzo 2025]. Enlace: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-015-0326-3>
22. Zhen Gu et al.. An orally administered glucose- responsive polymeric complex for high-efficiency and safe delivery of insulin in mice and pigs [PubMed Central]. Nat Nanotechnol; 2024; [visitado 21 marzo 2025]. (*Figura 5. Regulación de BG (Blood Glucose) posprandial en ratones diabéticos tipo 1 tratados con PPF-ins (1000U/kg).*).
23. Khalid M. Abu-Salah, et al.. Advances in buccal and oral delivery of insulin [PubMed]. International Journal of Pharmaceutics, 2023; [visitado 20 marzo 2025]. Enlace: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517323000431?via%3Dihub>
Enlace: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11646558/>
24. Ping Wen, et al.. Microneedle-based insulin transdermal delivery system: current status and translation challenges [PubMed]. Springer Nature Link, Drug Delivery and Translational Research; 2021, [visitado 25 marzo 2025]. Enlace: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-021-01077-3>
25. Maria Marlow, et al.. The clinical and translational prospects of microneedle devices, with a focus on insulin therapy for diabetes mellitus as a case study [PubMed]. International Journal of Pharmaceutics, 2022; [visitado 25 marzo 2025]. (*Figura 6. Tipos de microagujas con su estructura antes y después de la inserción en la piel humana.*). Enlace: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517322007888?via%3Dihub>
26. Young Cui, Can Yang Zhang, Xin Dong Guo, et al.. An update on microneedle-based systems for diabetes [PubMed]. Springer Nature Link, Drug Delivery and Translational Research; 2022, [visitado 27 marzo 2025]. Enlace: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-021-01113-2>
27. Miquel Martinez-Navarrete, Alexandre Perez-Lopez, Antonio José Guillot, Ana Sara Cordeiro, Ana Melero, Juan Aparicio- Blanco. Últimos avances en sistemas basados

- en microagujas sensibles a la glucosa para la administración transdérmica de insulina [PubMed]. International Journal of Biological Macromolecules; 2024; [visitado 29 marzo 2025]. Enlace: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813024011048?via%3Dihub>
28. Peng Zhang, et al.. Design and development of insulin microneedles for diabetes treatment [PubMed]. Drug Delivery and Translational Research; 2021, [visitado 27 marzo 2025]. (*Figura 7. Ecuación química de la oxidación de la glucosa catalizada por glucosa oxidasa*). Enlace: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-021-00981-y>
29. Matthew J. Webber, et al.. Polymeric microneedle Arrays with glucose sensing dynamic covalent bonding for insulin delivery [PubMed]. Biomacromolecules; 2022, [visitado 28 marzo 2025]. Enlace: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.biomac.2c00878>
30. Siling Wang et al.. Glucose- responsive insulin microneedle patches for long-acting delivery and release visualization [PubMed]. Journal of Controlled Release; 2024; [visitado 30 marzo 2025]. (*Figura 8. Decoloración in vitro e in vivo del parche de microagujas con óxido férrico rojo en diferentes momentos. (A). Vista lateral. (B). Vista superior. (C). Insertado en la piel dorsal de ratones diabéticos.*). Enlace: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365924001536?via%3Dihub>
31. Jana Baishali A, Wadhvani Ashish D. Microneedle- Future prospect for efficient drug delivery in diabetes management [PubMed]. India: Indian Journal of Pharmacology, 2018; [visitado 27 marzo 2025]. Enlace: https://journals.lww.com/iphr/fulltext/2019/51010/microneedle_future_prospect_for_efficient_drug.2.aspx
32. Ronny Priefer, et al.. Non- invasive ways of administering insulin [ELSEVIER]. Diabetes 6 Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews; 2022; [visitado 10 marzo 2025]. Enlace: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402122000923?via%3Dihub>
33. Sukhbir Singh, Tapan Behl, et al.. Emergence of microneedles as a potential therapeutics in diabetes mellitus [PubMed]. Springer Nature Link, Environmental Science and Pollution Research; 2021, [visitado 25 marzo 2025]. Enlace: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-021-17346-0>
34. MannKind Corporation. About Afrezza [Internet]. Afrezza; 2025; [visitado 05 Mayo 2025]. (*Figura 9 . Dispositivo inhalador Afrezza; Figura 10. Cartuchos Afrezza*) Enlace: <https://afrezza.com/about-afrezza/>
35. Lutz Heinemann, Christopher G. Parkin. Rethinking the viability and utility of inhaled insulin in clinical practice [PubMed]. Journal of Diabetes Research, Wiley Online

- Library; 2018; [visitado 25 marzo 2025]. (*Figura 13. FEV1 en función del tiempo de estudio*) Enlace: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2018/4568903>
36. Satish J. Garg, et al.. Improved postprandial glucose with inhaled Technosphere insulin compared with insulin aspart in patients with type 1 diabetes on multiple daily injections: The STAT study [PubMed]. *Diabetes Technology&Therapeutics*; 2018; [visitado 23 marzo 2025]. Enlace: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2018.0200>
37. E.R. Seaquist, L.Blonde, J.B. McGill, S.R Heller, D.M. Kendall, J.B. Bumpass, F.M.Pompilio, M.L. Grant. Hypoglycaemia is reduced with use of inhaled Technosphere Insulin relative to insulina aspart in type 1 diabetes mellitus [PubMed]. Wiley, Online Library; 2019; [visitado 22 marzo 2025]. (*Figura 11. Resumen de las incidencias y eventos de hipoglucemia de nivel 1,2 y 3 tras el tratamiento con TI o insulina aspart.*) Enlace: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.14202>
38. Roy W. Beck, et al., Grupo de estudio INHALE-3. Un ensayo aleatorizado que compara la insulina inhalada más insulina basal con la atención habitual en adultos con diabetes tipo 1 [PubMed]. American Diabetes Association, *Diabetes Care*; 2024; [20 marzo 2025]. Enlace: <https://diabetesjournals.org/care/article/48/3/353/157574/A-Randomized-Trial-Comparing-Inhaled-Insulin-Plus>
39. Roy W. Beck, et al., Grupo de estudio INHALE-3. A Randomized Comparison of Postprandial Glucose Excursion Using Inhaled Insulin Versus Rapid-ACTing Analog Insulin in Adults With Type 1 Diabetes Using Multiple Daily Injections of Insulin or Automated Insulin Delivery. [PubMed]. American Diabetes Association, *Diabetes Care*; 2024; [20 marzo 2025]. Enlace: <https://diabetesjournals.org/care/article/47/9/1682/157016/A-Randomized-Comparison-of-Postprandial-Glucose>
40. Science Museum Group. Exubera insulin inhaler device [internet]. The Board of Trustees of the Science Museum. [visitado 05 mayo 2025]. (*Figura 12. Dispositivo inhalador Exubera*). Enlace: <https://collection.sciencemuseumgroup.org.uk/objects/co8089107/exubera-insulin-inhaler-united-states-2002-2007>
41. Alfonso Galderisi, Nathan Cohen, Peter Calhoun, Kristen Kraemer; Marc Breton, Stuart Weinzimer, Eda Cengiz. Effect of Afrezza on Glucose Dynamics During HCL Treatment. [PubMed]. American Diabetes Association, *Diabetes Care*; 2020; [22 marzo 2025]. Enlace: <https://diabetesjournals.org/care/article/43/9/2146/35874/Effect-of-Afrezza-on-Glucose-Dynamics-During-HCL>

42. Roberto Visentin, et al.. Improving efficacy of inhaled Technosphere insulin (Afrezza) by postmeal dosing: In-silico clinical trial with the University of Virginia/Padova type 1 diabetes simulator [PubMed]. *Diabetes Technology&Therapeutics*; 2016; [visitado 23 marzo 2025]. Enlace: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2016.0128>

