

**Purificación Ros-Pérez**

Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica.
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda
Madrid.

Insulinas no inyectables ¿serán el futuro?

Las personas con diabetes tipo 1 (DM1), tanto niños como adultos, precisan del tratamiento con insulina para su supervivencia, bien en modalidad de múltiples dosis de insulina (MDI) inyectadas subcutáneamente, o bien, mediante sistemas de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). Por otra parte, la necesidad de monitorizar los niveles de glucemia para lograr un buen control metabólico exige la realización de múltiples determinaciones de glucemia capilar a lo largo del día o, afortunadamente muy extendido en la actualidad, el uso de sistemas de monitorización de la glucosa intersticial continuo o a demanda, idealmente acoplado a ISCI.

Los avances farmacológicos en la terapia de la DM1 (insulinas basales de acción más prolongada e insulinas pre-prandiales más rápidas), así como el gran desarrollo tecnológico en los dispositivos de administración de insulina y sistemas de monitorización de la glucosa han mejorado notablemente la seguridad, eficacia y adherencia al tratamiento, reflejándose

en una mejoría del control metabólico. No obstante, el tratamiento de la DM1 sigue teniendo una gran carga diaria y constante para los pacientes, implicando una terapia invasiva que condiciona, en muchas ocasiones, una pérdida de adherencia a la misma (dolor y/o fobia a las agujas), sobre todo en la edad pediátrica. Por otra parte, una de las mayores limitaciones de las insulinas inyectadas es su retraso en el inicio de su acción. En este sentido, hay que destacar que, como cifras globales, sólo un 30% de los adultos alcanzan el objetivo con HbA1c <7% y únicamente un 14% de los pacientes en edad pediátrica tienen una HbA1c <7,5% (aunque en la actualidad el objetivo a alcanzar, también en la edad pediátrica, es HbA1c ≤7%).

Por lo tanto, existe la necesidad de buscar nuevas vías menos invasivas de administración de insulina, incluyendo la ruta inhalada, bucal, intranasal, oral o transdérmica. En este artículo tratamos de resumir brevemente los avances científicos más recientes y esperanzadores en este campo.



FORMULACIONES INHALADAS

La primera alternativa de administración no invasiva de insulina fue aprobada para su venta en 2006 para mayores de 18 años. Se trataba de una formulación en polvo seco inhalado de insulina, conocida como Exhubera®. Desafortunadamente fue retirada del mercado apenas un año más tarde de su comercialización por los efectos adversos detectados, fundamentalmente tos y alteración de la función pulmonar.

Más tarde, AERx® surgió como otra nueva insulina inhalada, basada en una formulación acuosa, junto con un nebulizador electrónico capaz de mejorar el ajuste de dosis. Los ensayos clínicos con dicha insulina mostraron seguridad y efectividad en pacientes adultos (18-81 años) con DM1 portadores de ISCI, sin existir apenas información de resultados en la edad pediátrica. Nuevamente, la experiencia con esta presentación fue detenida en 2008, en fase III de investigación, por no aportar beneficios clínicos significativos frente a la insulina inyectada.

El proyecto con *Advanced Inhalation Research (AIR®)* insulina, un polvo seco de insulina dispensado mecánicamente mediante un inhalador, fue también retirado por la compañía, a pesar de estar ampliamente testado para su aprobación por la *Food and Drug Administration (FDA)*.

Más recientemente, en junio de 2014, fue aprobada la insulina Afrezza® como insulina de acción rápida para adultos con DM1 o DM2. Esta insulina es una formulación en polvo que se absorbe a nivel pulmonar tras la inhalación. La concentración máxima se obtiene en 15 minutos, con un pico de efecto a los 53 minutos y vuelta al nivel basal a los 160 minutos. De acuerdo con la evidencia clínica en adultos es una opción como insulina prandial y puede considerarse segura. En la actualidad, está en marcha un ensayo clínico en fase II para establecer su tolerabilidad y seguridad en niños y adolescentes entre 4 y 17 años con DM1, pero habrá que esperar a sus conclusiones definitivas para establecer su utilidad y uso clínico.



TABLA 1. Estrategias para incrementar la biodisponibilidad de la insulina por vía oral

ESTRATEGIAS PARA INCREMENTAR BIODISPONIBILIDAD DE INSULINA ORAL	LIMITACIONES
• Inhibidores enzimáticos	• Mala absorción de proteínas
• Potenciadores de su absorción	• Paso a circulación de toxinas y flora intestinal
• Modificación química para favorecer su absorción.	• Hipoglucemia tardía
• Polímeros muco-adhesivos	• Incremento de susceptibilidad a la degradación enzimática

» A pesar de los resultados iniciales, algo desalentadores, otras insulinas inhaladas basadas en tecnologías alternativas están actualmente en fase de investigación, como Technosphere Insulin® y Alvair/Alveair®. Paralelamente, nuevos sistemas de nebulización de la insulina, como mallas vibratorias, abrirán sin duda nuevas posibilidades de tratamiento en un futuro.

FORMULACIONES INTRANASALES

La insulina intranasal presenta las ventajas derivadas de su baja invasividad, la no exposición a peptidasas gastrointestinales, una amplia superficie de absorción y una mucosa altamente perfundida. Todo ello facilita el acceso sin crear un efecto depósito que pudiera aumentar la incidencia de eventos hipoglucémicos. No obstante, los retos a los que se enfrenta esta formulación incluyen la insuficiente permeabilidad de las grandes moléculas a través de la mucosa nasal, el rápido aclaramiento mucociliar y los efectos adversos pulmonares, entre otros.

Desde el enfoque preventivo, existe actualmente un reciente ensayo clínico en fase II con resultados alentadores que han demostrado eficacia preventiva de la insulina intranasal (440UI de insulina recombinante humana) en niños y adultos jóvenes (4-30 años) en riesgo de desarrollar DM1. Igualmente, está en marcha un ensayo clínico en fase II para analizar la efectividad, inmuno-

genicidad y seguridad de la insulina intranasal (440 UI) en niños entre 1 y 7 años con autoinmunidad negativa y alto riesgo de desarrollar DM1, pero, igualmente, debere- mos esperar a sus resultados definitivos.

FORMULACIONES EN SPRAY ORAL

Otra vía de administración de la insulina muy prometedora es la bucal, cuyo uso evitaría la degradación gastrointestinal incrementando su biodisponibilidad. En este sentido, existe en la actualidad un ensayo clínico en marcha en fase III, con insulina bucal de acción rápida (Oral-lyn®) en pacientes de 18 a 75 años, tanto con DM1 como DM2, que se pulveriza en la boca utilizando un dispensador específico (RapidMist®). Los resultados no han sido todavía difundidos y, por el momento, no existe ningún ensayo en pacientes pediátricos. Mas recientemente, la misma compañía, ha anunciado una reformulación de Altsulin® (células de Sertoli microencapsuladas) para el tratamiento de la DM1, sin datos definitivos todavía.

FORMULACIONES ORALES: PÍLDORAS, CÁPSULAS

La vía oral, constituye una ruta alternativa ideal y muy deseada para la administración de insulina, ya que es sencilla, no invasiva y contribuye a optimizar los niveles de insulina a nivel de la vena porta del hígado, disminuyendo la hiperinsulinemia periférica, además de reducir el riesgo de hipoglucemia y minimizar el efecto de la insulina sobre la ganancia de peso. Diversos ensayos clínicos han dirigido sus esfuerzos a demostrar la efectividad y reproductibilidad de esta vía, enfrentándose fundamentalmente a dos grandes retos que condicionan una biodisponibilidad insuficiente y variable de la insulina: 1) la escasa permeabilidad de la célula epitelial debido su alto peso molecular y 2) la degradación enzimática por parte de las peptidasas gastrointestinales. Se han estudiado diversas estrategias para incrementar la biodisponibilidad de la insulina oral, en un intento de vencer las barreras defensivas del organismo frente a molécu-

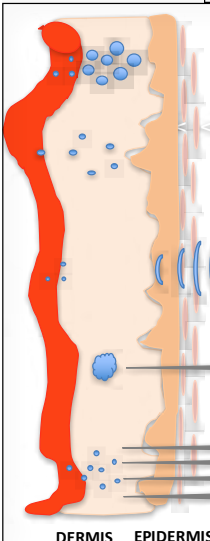
las grandes (tabla 1). Algunos autores han descrito que la administración oral de una insulina en cápsula (ORMD-0801) reduce el número de lecturas de glucemia > 200 mg/dl en un 24,4% en pacientes adultos (27-50 años) con DM1 mal controlada, pudiendo llegar a ser la primera insulina comercializada en cápsula para el tratamiento de la diabetes. Recientemente, otros autores han desarrollado un enfoque muy novedoso utilizando un dispositivo milimétrico auto orientable en forma de cápsula (*self-orienting millimeter-scale applicator*, SOMA) que se ingiere y se acopla directamente a la mucosa intestinal para liberar insulina. Los estudios preclínicos en animales han demostrado que dicho sistema es eficaz y seguro, consiguiendo niveles de insulina comparables a los obtenidos mediante administración subcutánea. No obstante, se necesitan nuevos estudios y aproximaciones experimentales para superar las dificultades que ofrece el tracto gastrointestinal a la absorción y la degradación de la insulina. Debido a que gran parte de la insulina administrada oral es degradada, se requieren dosis muy altas por vía oral para lograr eficacia similar; esto es, del orden de 10 veces más, lo que compromete seriamente la capacidad de producción e incrementa los costes. Por ello, una insulina de larga acción, en comprimidos orales (I338), con resultados iniciales alentadores ha sido retirada de los estudios.

En relación con el ámbito pediátrico y, desde un enfoque preventivo, está llevándose a cabo un estudio clínico aleatorizado en niños entre 2 y 7 años con alto riesgo de desarrollar DM1 (Pre-POINT), para analizar la eficacia de altas dosis de insulina sobre la modulación de la respuesta inmune. Los resultados de la fase III nos ayudarán a determinar su eficacia preventiva en el desarrollo de la DM1 en población de riesgo.

INSULINA TRANSDÉRMICA Y PARCHES DE INSULINA "INTELIGENTES"

La administración transdérmica de insulina ha sido ampliamente estudiada como una alternativa atractiva a la inyección subcutánea

FIGURA 1. Métodos de administración de insulina transdérmica y sus facilitadores. Ins: insulina.

TÉCNICAS TRANSDÉRMICAS Y FACILITADORES	VENTAJAS	LIMITACIONES
 <p>AGENTES QUÍMICOS</p>	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Permeabilidad de piel a la Ins. ↑ Solubilidad de la Ins. 	<ul style="list-style-type: none"> - Difusión de Ins en piel. - Irritación/infección. - Biodisponibilidad.
FACILITACIÓN ELÉCTRICA: "iontoforesis"	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Permeabilidad de piel, sin alterar su estructura. 	<ul style="list-style-type: none"> - Limitada absorción al voltaje óptimo. - Irritación si incremento del voltaje. - Biodisponibilidad.
FACILITACIÓN MECÁNICA "Ultrasonidos"	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Permeabilidad de piel. ↑ Área de distribución. 	<ul style="list-style-type: none"> - Irritación/infección.
FACILITACIÓN MECÁNICA "jet"		
MICROPERFORADORAS/MICROAGUJAS	<ul style="list-style-type: none"> - Transportan directamente la insulina. - Indoloras. 	<ul style="list-style-type: none"> - Irritación/infección.
"PARCHES INTELIGENTES"	<ul style="list-style-type: none"> - Asociación con moléculas sensibles a la glucosa ("parches inteligentes"). 	

para el manejo de la DM1. Así, los sistemas transdérmicos están diseñados para prevenir la degradación de insulina y ofrecer una fuente de liberación mantenida de insulina que ayude a mejorar la adherencia al tratamiento. No obstante, un amplio número de dispositivos sin aguja han sido objeto de estudio, siendo su mayor limitación clínica la pobre permeabilidad de los tejidos a la insulina, disminuyendo así su biodisponibilidad.

Por ello, se han descrito diferentes técnicas de aplicación de insulina transdérmica que incluyen potenciadores químicos, eléctricos y mecánicos, así como sistemas de micro-agujas (figura 1). La técnica de micro-agujas transporta directamente la insulina y ha supuesto una buena alternativa debido a que son indoloras y a su fácil utilización. Dentro de los posibles inconvenientes se incluyen la irritación, rotura y potencial infección cutánea por lo que deben ser ampliamente investigados antes de su introducción en la clínica. Mas recientemente, algunos investigadores están explorando la posibilidad de utilizar técnicas de láser para facilitar el transporte de la insulina a través de la piel. La existencia de diferen- ➤

TABLA 2. Resumen de ensayos realizados en formulaciones no inyectables e inyectables semanales. SOMA: “self-orienting millimeter- scale applicator”

FORMULACIONES NO INYECTABLES	PRODUCTOS ENSAYADOS
• INHALADAS	<ul style="list-style-type: none"> • Exhubera[®] • AERx[®] • AIR[®] • Afrezza[®] • Technosphere Insulin[®] • Alvair/Alveair[®].
• INTRANASALES	<ul style="list-style-type: none"> • 440UI
• SPRAY ORAL	<ul style="list-style-type: none"> • Oral-lyn[®] • RapidMist[®] • Altsulin[®]
• ORALES: píldoras, cápsulas, comprimidos, cápsulas orientables	<ul style="list-style-type: none"> • ORMD-0801 • SOMA
• TRANSDÉRMICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Técnica de microagujas • Parches inteligentes

» tes tipos de micro-agujas (sólidas, huecas y degradables, entre otras), además de su potencial asociación con “moléculas sensibles a la glucosa” convierten esta opción en prometedora. Así, los denominados “parches de insulina inteligentes” consisten en vesículas que llevan encapsulada la insulina junto con moléculas sensibles a la glucosa. Se introducen en tejido subcutáneo mediante micro-agujas, liberando la insulina en respuesta a cambios químicos que se producen al detectar determinados niveles de glucosa (ej: disminución de oxígeno -hipoxia- o acidosis). Según algunos estudios

en experimentación animal, estas vesículas o “parches inteligentes” son capaces de responder rápidamente a niveles de glucosa en torno a 200 mg/dl, en aproximadamente media hora. Estos resultados constituyen una opción muy esperanzadora en el futuro, aunque todavía se requieren más estudios para establecer su eficacia y seguridad.

FORMULACIONES SEMANALES

Aunque no se trata propiamente de insulinas no inyectables, merece la pena mencionar alguna iniciativa actual en el campo del desarrollo de las insulinas “semanales”. La insulina basal inyectable denominada “de acción super-larga” (PE0139), de administración semanal, abre un nuevo horizonte de posibilidades para las personas con diabetes. De momento, está siendo objeto de estudio en conjunción con los agonistas de GLP-1. Las características de este tipo de insulina son más ampliamente desarrolladas en otro artículo de este número monográfico de la revista diabetes.

Como **conclusión**, podemos decir que los sistemas de administración de insulina no invasivos están siendo extensamente explorados, teniendo un gran potencial de desarrollo y resultados preliminares esperanzadores (*tabla 2*). No obstante, se necesitan más estudios que mejoren la absorción y, optimicen su biodisponibilidad y comportamiento farmacocinético, a la vez que disminuyan sus posibles efectos indeseables, tanto a corto como a largo plazo. **D**

BIBLIOGRAFÍA

- Zuberi Z, Elingarami S, Cun Li, Deng J, Li WJ, He XL and Li W. Insulin-delivery methods for children and adolescents with type 1 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020; 11: 1-13. doi:2042018820906016.
- Mohanty RR and Das S. Inhaled Insulin - Current Direction of Insulin Research. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2017;11(4): OE01-OE02.
- Cunningham SM and Tanner DA. A review: The Prospect of inhaled Insulin Therapy via Vibrating Mesh Technology to treat diabetes. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:5795. Doi:10.3390/ijerph17165795.
- Xu Y, Guo Y, Yang Y, Meng Y, Xia X and Liu Y. Stabilization of Deformable Nanovesicles Based on Insulin-Phospholipid Complex by Freeze-Drying. *Pharmaceutics.* 2019; 11, 539. doi:10.3390/pharmaceutics11100539.
- Arbit E and Kidron M. Oral Insulin Delivery in a Physiologic Context: Review. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2017;11(4) 825–32.
- Wong CY, AL-Salami H and Dass CR. Microparticles, Microcapsules and Microspheres: A Review of Recent Developments and Prospects for Oral Delivery of Insulin. *Int J Pharm.* 2018;537(1-2):223-24.
- Abramson A, Caffarel-Salvador E, Khang M, Dellal D, Silverstein D, Gao Y et al. An ingestible self-orienting system for oral delivery of macromolecules. *Science* 2019;08; 363(6427): 611–615. doi:10.1126/science.aau2277.
- Y Zhang Y, Yu J, AR Kahkoska AR, Wang J, Buse JB, Gu Z. Advances in Transdermal Insulin Delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2019;15(139):51–70. doi:10.1016/j.addr.2018.12.006.
- Yu J, Wang J, Zhang Y, Chen G, Mao W, Ye Y et al. Glucose-responsive insulin patch for the regulation of blood glucose in mice and minipigs. *Nat Biomed Eng.* 2020; 4(5): 499–506. doi:10.1038/s41551-019-0508-y.