



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ALTERNATIVAS EN LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINA EN EL MANTENIMIENTO DEL PACIENTE CON DIABETES (VENTAJAS Y DESVENTAJAS)

Trabajo Monográfico de Actualización

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

LAURA JAZMÍN RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ

ASESORES:

DRA. RUTH BUSTAMANTE GARCÍA

M. V. Z. ATONATIU EDMUNDO GÓMEZ MARTÍNEZ



CDMX

2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Toto el material contenido en esta tesis está protegido por la ley federal del derecho de autor (LFDA) de los estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación , será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **PROFESOR: DRA. RUTH BUSTAMANTE GARCÍA**
VOCAL: **PROFESOR: DR. LUCIANO MENDOZA GARCÉS**
SECRETARIO: **PROFESOR: MTRO. JOSÉ EDUARDO ROA CORIA**
1ER. SUPLENTE: **PROFESOR: Q. F. B. AURORA ANAIS ZURITA CRUZ**
2° SUPLENTE: **PROFESOR: DR. EDGAR RICARDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

BIOTERIO 5° PISO, EDIFICIO “A”, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM, CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO.

ASESOR DEL TEMA:

DRA. RUTH BUSTAMANTE GARCÍA

CO-ASESOR DEL TEMA:

M. V. Z. ATONATIU EDMUNDO GÓMEZ MARTÍNEZ

SUSTENTANTE (S):

LAURA JAZMÍN RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a cada una de las personas que han sido parte fundamental en este viaje hacia la culminación de mi tesis. En este recorrido lleno de desafíos y aprendizajes, sus apoyos y gestos de amabilidad han sido el faro que me ha guiado hacia el éxito.

En primer lugar, deseo dedicar unas palabras de gratitud a mi amada madre, Paty. Su amor incondicional y su constante apoyo han sido el pilar sobre el cual construí cada paso de este camino académico. Su fortaleza y cariño han sido mi refugio en los momentos más difíciles, brindándome el aliento necesario para continuar adelante, incluso cuando la ansiedad y la depresión parecían abrumarme. Agradezco también a mi hermana Gaby y a mi hermano Ángel por su presencia constante, su comprensión y su ánimo incondicional. Su apoyo inquebrantable ha sido mi mayor fuente de inspiración.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a los profesores del bioterio, especialmente a la Dra. Ruth y al Dr. Atonatiu. Su dedicación y compromiso con mi desarrollo académico han sido de suma importancia para mi crecimiento tanto personal como profesional. A través de su orientación experta y su constante estímulo, he logrado adquirir la confianza necesaria para enfrentar los desafíos con determinación y perseverancia. Su ejemplar combinación de excelencia académica y calidez humana ha dejado una marca imborrable en mi trayectoria, y por ello les estaré eternamente agradecida. Su influencia fue fundamental para que comprendiera plenamente el significado de la frase "la facultad se convierte en tu segundo hogar".

No puedo dejar de expresar mi agradecimiento hacia mis adoradas mascotas, especialmente hacia mis gatos, quienes estuvieron a mi lado en cada momento de estudio y trabajo. Su cariñosa compañía y su presencia reconfortante fueron un verdadero bálsamo para mi espíritu durante las largas noches de estudio. Recuerdo con especial afecto las noches en las que mi querido gato Frijol esperaba pacientemente detrás de la puerta durante mis turnos nocturnos de trabajo, siendo testigo silencioso de mis esfuerzos y mi dedicación. Su presencia, aunque silenciosa, fue una fuente de consuelo y motivación que siempre valoraré profundamente.

A todos mis amigos de la facultad, así como a aquellos fuera de ella, les agradezco por su amistad sincera y su apoyo incondicional. Nuestras palabras de aliento y nuestro respaldo inquebrantable fueron un motor que impulsó mi determinación, recordándome que no estaba sola en este camino.

En este momento de celebración y gratitud, deseo expresar mi profundo reconocimiento a cada una de las personas que contribuyeron a este logro. Nuestra presencia y nuestra generosidad han hecho posible este sueño, y por ello siempre estaré en deuda con ustedes. Que este éxito sea también un tributo a la maravillosa red de apoyo que me rodea, demostrando que juntos podemos alcanzar grandes alturas.

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS	I
--------------------	---

ÍNDICE DE FIGURAS	IV
ÍNDICE DE TABLAS	V
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVO	3
METODOLOGÍA.....	4
1. DIABETES Y SU IMPORTANCIA PARA EL SECTOR SALUD	5
1.1. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES.....	9
1.2. TRATAMIENTO DE LA DIABETES.....	12
2. INSULINA.....	24
2.1. GENERALIDADES	24
2.2. ASPECTOS METABÓLICOS DE LA INSULINA.....	25
2.3. BIOSÍNTESIS Y ESTRUCTURA DE LA INSULINA	28
2.4. SECRECIÓN DE LA INSULINA.....	30
2.5. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA INSULINA.....	32
3. LA INSULINA COMO MEDICAMENTO.....	37
3.1. TIPOS DE INSULINA	38
3.2. ANÁLOGOS DE LA INSULINA.....	40
3.3. FORMAS DE TRATAMIENTO CON INSULINA	46
3.4. ADMINISTRACIÓN	47

4. PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y SUS PREPARADOS	52
4.1. ADMINISTRACIÓN ORAL	52
4.1.1. POTENCIADORES DE PERMEACIÓN.....	55
4.1.2. USO DE RECUBRIMIENTOS ENTÉRICOS	56
4.1.3. INHIBICIÓN ENZIMÁTICA DIRECTA	58
4.1.4. AGENTES MUCOADHESIVOS Y MUCOLÍTICOS	59
4.1.5. MICROAGUJAS	61
4.2. ADMINISTRACIÓN SUBLINGUAL Y BUCAL.....	66
4.2.1. NANOPARTÍCULAS.....	68
4.3. ADMINISTRACIÓN INTRANASAL	68
4.4. ADMINISTRACIÓN POR INHALACIÓN	70
4.5. ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA	73
4.5.1. PARCHES TRANSDÉRMICOS	75
4.5.2. MICROAGUJAS	77
5. NUEVOS ENFOQUES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE INSULINA	82
5.1. INSULINA SEMANAL	83
5.2. INSULINA TRANSDÉRMICA	86
5.2.1. POTENCIADORES QUÍMICOS	87
5.2.2. IONTOFORESIS.....	94

5.2.3. SONOFORÉISIS	95
5.2.4. MICROAGUJAS	97
5.3. INSULINA INHALADA	103
5.4. INSULINA ORAL	111
5.4.1. FORMULACIONES DE LIBERACIÓN CONTROLADA	112
5.4.2. POTENCIADORES DE PERMEABILIDAD	118
5.4.3. VECTORES	119
5.5. INSULINA POR MUCOSAS	122
5.5.1. INSULINA BUCAL	122
5.5.2. INSULINA INTRANASAL.....	123
6. CONCLUSIONES	128
7. ANEXO I.....	129
8. BIBLIOGRAFÍA	134

ABREVIATURAS

ADA	Por sus siglas en inglés, Asociación Americana de Diabetes
a. a.	Aminoácidos
CAGE	Ácido geránico
CD44	Por sus siglas en inglés, grupo de diferenciación 44
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPP-4	Dipeptidilpeptidasa 4
EHDA	Electrohidrodinámica
EGF	Por sus siglas en inglés, Factor de Crecimiento Epidérmico
EGFR	Por sus siglas en inglés, Receptores de Crecimiento Epidérmico
ERK	Por sus siglas en inglés, Quinasa regulada por señal extracelular
FDA	Por sus siglas en inglés, Administración de Alimentos y Medicamentos
GLUT-2	Transportador de glucosa en las células β
GLUT-4	Transportador de glucosa en el musculo

Grb2	Del inglés, Proteína 2 unida al Receptor del Factor de Crecimiento
GS	Glucógeno sintetasa
HbA1C	Hemoglobina A1C o hemoglobina glucosilada
IgG	Inmunoglobulina G
IL	Por sus siglas en inglés, Líquidos Iónicos
IMNM	Por sus siglas en inglés, Motores de Microagujas Independientes
IN	Intranasal
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
IR	Por sus siglas en inglés, Receptor de Insulina
IRS	Por sus siglas en inglés, Sustrato del Receptor de Insulina
MAPK	Por sus siglas en inglés, Proteínas Quinasa Activada por Mitógenos
mTD	Medicamentos para el tratamiento de la diabetes
NIR	Por sus siglas en inglés, Luz Infrarroja Cercana
NP	Nanopartículas
NPH	Por sus siglas en inglés, Protamina Neutra Hagedorm
OPS	Organización Panamericana de Salud
OXPHOS	Del inglés, Sistema de Fosforilación Oxidativa

PDGF	Por sus siglas en inglés, Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas
PDGFR	Por sus siglas en inglés, Receptores de Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas
PEC	Por sus siglas en inglés, Complejos Polielectrolitos
PEG	Polietilenglicol
PI3K	Por sus siglas en inglés, Proteína Fosfoinositol 3-quinasa
ROS	Por sus siglas en inglés, Especies Reactivas de Oxígeno
SDS	Por sus siglas en inglés, Dodecilsulfato de sodio
SOS	Por sus siglas en inglés, Son of Sevenless
Ser	Serina
SGLT2	Por sus siglas en inglés, Cotransportador Sodio-Glucosa Tipo 2
SH2	Del inglés, región homóloga 2
Thr	Treonina
Tyr	Tirosina
WHO/OMS	Por sus siglas en inglés, Organización Mundial de la Salud

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de la diabetes, según la American Diabetes Association (ADA).....	12
Figura 2. Porciones recomendadas de los grupos de alimentos una persona que vive con diabetes, según la American Diabetes Association (ADA).	14
Figura 3. Etapas de la biosíntesis de la insulina.	28
Figura 4. Secreción de insulina..	31
Figura 5. Conformación del Receptor de insulina (IR).	33
Figura 6. Mecanismo de acción de la insulina.	36
Figura 7. Sitios de administración de la insulina.....	48
Figura 8. Representación de una bomba de insulina.	50

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Medicamentos orales para el tratamiento de diabetes.	21
Tabla 2. Funciones metabólicas mediadas por la insulina.	27
Tabla 3. Características de los productos insulínicos.	44
Tabla 4. Principales mecanismos de los potenciadores de permeación.	56
Tabla 5. Estrategias para la administración oral de macromoléculas.	64
Tabla 6. Región de deposición de las partículas según su tamaño.	71
Tabla 7. Principales características de las microagujas.	81
Tabla 8. Ventajas y desventajas de la insulina semanal.	86
Tabla 9. Ventajas y desventajas de potenciadores químicos en la administración de insulina por vía transdérmica.	92
Tabla 10. Ventajas y desventajas de iontoforesis en la administración de insulina por vía transdérmica	95
Tabla 11. Ventajas y desventajas de sonoforésis en la administración de insulina por vía transdérmica	96
Tabla 12. Ventajas y desventajas de microagujas en la administración de insulina por vía transdérmica	102
Tabla 13. Ventajas y desventajas de la insulina inhalada.	111
Tabla 14. Ventajas y desventajas de formulaciones de liberación controlada en la administración de insulina por vía oral.	117

Tabla 15. Ventajas y desventajas de potenciadores de permeación en la administración de insulina por vía oral.	119
Tabla 16. Ventajas y desventajas de vectores en la administración de insulina por vía oral.	121
Tabla 17. Ventajas y desventajas de la administración de insulina por vía bucal	123
Tabla 18. Ventajas y desventajas de la administración de insulina por vía inhalada	127
Tabla 19. Nuevos enfoques para la administración de insulina.....	129

INTRODUCCIÓN

La diabetes, una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo, se caracteriza por niveles elevados de glucosa en la sangre debido a una falta de regularización de glucemia. Es una condición que requiere un cuidado constante y un manejo adecuado para evitar complicaciones graves a largo plazo.

La diabetes se encuentra en aumento a nivel mundial, presentando la comunidad latina un mayor riesgo de desarrollar diabetes y experimentar complicaciones graves; en México, para el año 2021, el 10.3% de la población mexicana reporto contar con un diagnóstico de diabetes; no solo es un trastorno que afecta la salud del paciente, sino que también impacta críticamente la economía de la persona y la familia, así como al sistema de salud, debido a que el manejo de la diabetes requiere el uso medicamentos orales e incluso de insulina, que es una hormona crucial para regular los niveles de glucosa en el organismo, además de ser fundamental en el tratamiento de la diabetes.

Aunque las inyecciones subcutáneas han sido el método estándar para la administración de insulina durante mucho tiempo, gracias al desarrollo de tecnologías innovadoras, se han realizado progresos notables en las alternativas de administración de insulina. Estas nuevas opciones ofrecen mayor comodidad y eficiencia, además de comprobar que mejoran la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.

Dentro de estas alternativas, se ha explorado la probabilidad de reducir la frecuencia de administración subcutánea. Así como opciones en la vía de entrada, es decir, cambiar de vía subcutánea a la administración por inhalación, a través de las mucosas o por vía oral.

No obstante, cada una de estas opciones de administración presenta desafíos físicos y químicos que se pueden resumir en los siguientes puntos: las células epiteliales, el intercambio y eliminación de las mucosas, el pH, las enzimas presentes y, específicamente en el caso de la administración oral, el metabolismo de primer paso.

Estas opciones han generado un gran interés, especialmente entre los pacientes que experimentan aversión o temor a las inyecciones. Su objetivo es brindar alternativas más convenientes, menos invasivas y efectivas para aquellos que viven con esta enfermedad crónica. Estos avances prometen mejorar la calidad de vida de los pacientes al facilitar su adherencia al tratamiento, lo que a su vez contribuye a un mejor control de la diabetes y a la reducción de las complicaciones asociadas. Por lo que este trabajo está encaminado a ver las ventajas y desventajas de las vías de administración de la insulina en el paciente con diabetes.

OBJETIVO

- Recopilar la información más actualizada de investigaciones y trabajos científicos que se han enfocado en explorar alternativas a la administración subcutánea de insulina cuyo propósito es el de mejorar la efectividad y comodidad del tratamiento para las personas con diabetes.
- Presentar las ventajas y desventajas de cada una de las alternativas de administración de la insulina.

METODOLOGÍA

En este estudio, se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura, seleccionando y organizando la información relacionada con las vías de administración de productos biológicos como base informativa para las vías alternativas de administración de insulina; utilizando una variedad de recursos bibliográficos y fuentes electrónicas, que incluyen tesis, artículos científicos, revistas científicas y bases de datos como PubMed, Scopus, DrugBank, entre otros. De igual forma, se consultaron libros relevantes en el campo médico y farmacológico con el fin de comprender los mecanismos fisiológicos involucrados.

La información consultada para este estudio abarca los últimos cinco años y se incluye información anterior relevante que enfatice la importancia de las vías de administración y su impacto en el manejo de la diabetes.

Adicionalmente, se han utilizado plataformas web especializadas en diseño gráfico y creación de diagramas e imágenes científicas, como Canva y BioRender, cuya finalidad es mejorar la presentación visual de los hallazgos y resultados obtenidos en el estudio.

1. DIABETES Y SU IMPORTANCIA PARA EL SECTOR SALUD

La diabetes se refiere a un grupo de condiciones metabólicas que afectan la regulación adecuada de los niveles de glucosa en el cuerpo, lo cual puede resultar en niveles elevados de azúcar en la sangre de las personas diagnosticadas con esta enfermedad. Este desorden crónico degenerativo ocurre cuando el cuerpo no produce insulina suficiente, hormona que ayuda a regular los niveles de azúcar en sangre, o cuando el cuerpo no utiliza de forma efectiva la insulina producida (resistencia a la insulina) (Rang, 2016).

Los niveles altos de glucosa en sangre pueden desencadenar una variedad de complicaciones en la salud, siendo la primera causa de insuficiencia renal además de insuficiencia cardíaca, amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores (pie del diabético) ceguera entre otros agravios en la salud. Es por ello, que se considera como una gran amenaza para la salud (World Health Organization, 2019).

Generalmente al inicio de la diabetes, los pacientes presentan síntomas como poliuria (aumento en la cantidad de orina excretada), polidipsia (aumento de cantidad de agua ingerida), polifagia (aumento de cantidad de comida ingerida), cansancio, pérdida de peso, cambios en la visión y fatiga. Sin embargo, estos síntomas son fácilmente desapercibidos por el estilo de vida de las personas, impidiendo que se atiendan en una etapa temprana (World Health Organization, 2019).

La falta de detección temprana de los signos y síntomas de la diabetes ha llevado a que se convierta en uno de los trastornos metabólicos más comunes y de rápido crecimiento en la sociedad actual. Esta falta de detección temprana aumenta el riesgo de complicaciones y, como resultado, se requieren tratamientos y recursos adicionales

para abordar las enfermedades relacionadas con este trastorno metabólico. Todo esto tiene un impacto económico significativo tanto para los pacientes y sus familias como para el sistema de salud, debido a los costos de medicamentos, equipo médico y consultas necesarios para el manejo de la enfermedad (World Health Organization, 2019).

Según la World Health Organization (WHO), durante las últimas tres décadas, hubo un aumento significativo en la incidencia de la diabetes a nivel mundial, pasando de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, y la mayoría de estos casos se encuentran en países de bajos y medianos recursos. Esto plantea desafíos adicionales para la atención médica de este trastorno metabólico, que causa aproximadamente 1.5 millones de muertes cada año y ha experimentado un aumento del 3% en la tasa de mortalidad desde el año 2000 (OPS/OMS, 2022; World Health Organization, 2019).

Este incremento en la incidencia de la diabetes está estrechamente relacionado con el aumento de los factores de riesgo. En las Américas, se estima que dos tercios de los adultos padecen sobrepeso u obesidad, y solo el 60% realiza la cantidad adecuada de ejercicio físico. Es especialmente preocupante que más del 30% de los jóvenes de la región sean considerados obesos o con sobrepeso, casi el doble del promedio mundial. Estos datos resaltan la importancia de abordar los factores de riesgo y promover estilos de vida saludables para prevenir y controlar la diabetes (OPS/OMS, 2022).

Asimismo, esta información revela una conexión clara entre los malos hábitos alimentarios y el estilo de vida sedentario con el desarrollo de la diabetes. El consumo excesivo de azúcares refinados, grasas saturadas y sodio, combinado con el sedentarismo, la obesidad y la

predisposición genética, son factores principales que contribuyen a esta enfermedad (Gobierno de México, 2021).

Los datos proporcionados por la American Diabetes Association (ADA) muestran que la comunidad latina tiene un 50% más de riesgo de desarrollar diabetes en comparación con la población blanca no hispana. Esto significa que las complicaciones de salud asociadas a la diabetes tienen un impacto significativo en la comunidad latina, especialmente en términos de mayor incidencia de insuficiencia renal y pérdida de visión (American Diabetes Association, 2023).

A nivel regional, la diabetes ocupa una posición destacada en términos de mortalidad en las Américas, situándose en el sexto lugar y siendo responsable de más de 284,000 muertes en 2019. Además, se destaca como la segunda causa principal de discapacidad en la región, solo superada por la enfermedad cardíaca isquémica (OPS/OMS, 2022).

La diabetes en México es motivo de gran preocupación, ya que se estima que afecta aproximadamente al 13% de los adultos, según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Esta alta prevalencia es un reflejo de los factores de riesgo presentes en la población, como la obesidad, el sedentarismo y una alimentación poco saludable. Además, la diabetes ha adquirido un lugar relevante entre las principales causas de mortalidad en el país, con más de 100,000 defunciones registradas en el año 2020 (INEGI, 2022).

Es de suma importancia destacar que los estilos de vida poco saludables gradualmente contribuyen al desarrollo de la diabetes (World Health Organization, 2019). En este sentido, el gobierno mexicano ha implementado estrategias y programas para prevenir y controlar la diabetes, promoviendo una alimentación equilibrada, la práctica regular

de ejercicio y la adopción de hábitos saludables en general. Sin embargo, se requiere un mayor esfuerzo para abordar la enfermedad y promover hábitos saludables en la población (Gobierno de México, 2021).

De igual forma, existen distintas opciones terapéuticas para el tratamiento de la diabetes, como el uso de diversos medicamentos hipoglucémicos. Sin embargo, a medida que la diabetes progresa y el cuerpo humano experimenta un deterioro, algunos pacientes pueden volverse menos responsivos a los antidiabéticos orales y a las medidas no farmacológicas, lo que los lleva a necesitar tratamientos con insulina.

Los tratamientos con insulina comprenden una amplia gama de opciones, que incluyen insulina convencional de acción rápida, insulina de acción intermedia, insulinas premezcladas que combinan ambas variantes, así como los análogos de insulina. La selección del tipo de insulina se basará en las características individuales y necesidades específicas de cada paciente. (Ayala, 2008).

Los pacientes con diabetes deberían recibir una adecuada educación sobre el manejo de su tratamiento insulínico y sean brindados con el apoyo necesario, así como programas de apoyo y seguimiento por parte de profesionales de la salud (American Diabetes Association, 2023).

Es por ello, por lo que es de suma importancia resaltar que, aunque existen diversas opciones terapéuticas para el tratamiento de la diabetes, el uso de insulina se vuelve indispensable en ciertas situaciones. Por lo que, el desarrollo de diferentes tipos de insulina ha ampliado las opciones disponibles, pero es importante abordar los desafíos relacionados con la adherencia al tratamiento insulínico para

garantizar un manejo efectivo de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de las personas con diabetes.

1.1. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

Anteriormente, la diabetes se clasificaba en 2 tipos: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM). Actualmente, la ADA clasifica a la diabetes en 4 categorías, las mencionadas anteriormente más Diabetes Gestacional y otros tipos de diabetes (American Diabetes Association, 2023).

La **Diabetes Mellitus tipo 1** (DM1) primeramente, conocida como insulino dependiente, juvenil o infantil, está asociada a la destrucción de las células β del páncreas por el sistema inmunológico, originando deficiencia total de la insulina. Las personas que diagnosticadas con DM1, en general niños y adolescentes, dependen de insulina exógena para el control de la hiperglucemia, prevenir cetoacidosis y mantener concentraciones aceptables de hemoglobina glucosilada (Whalen, 2016).

Por su parte, la **Diabetes Mellitus tipo 2** (DM2) anteriormente se conocía como no insulino dependiente o del adulto, sin embargo, esta denominación es considerada actualmente como errónea debido a que hoy se presenta con mayor frecuencia en niños. La DM2 puede afectar a personas de cualquier edad puesto que está influida por factores genéticos, edad, obesidad y resistencia periférica a la insulina (World Health Organization, 2019).

En la DM2, las células beta conservan su capacidad para secretar insulina, pero en cantidades insuficientes. Se pueden emplear diversos enfoques terapéuticos para abordar esta enfermedad crónica, que van desde modificar la alimentación y el nivel de actividad física hasta

utilizar medicamentos antidiabéticos por vía oral. Sin embargo, a medida que avanza la diabetes tipo 2, la producción y la masa de las células beta disminuyen, lo que a menudo requiere la administración de insulina desde fuentes externas (Whalen, 2016; World Health Organization, 2019).

La resistencia a la insulina ocurre cuando las células del músculo, tejido adiposo e hígado no responden adecuadamente a la insulina, lo cual puede ser causado por la acumulación de lípidos o sus derivados. Esta resistencia junto con una disminución en la producción de insulina resulta en niveles elevados de glucosa en la sangre, conocidos como hiperglucemia (Niswender, 2011).

La **Diabetes Gestacional** solo se diagnostica durante el embarazo, aún se desconocen las causas, sin embargo, durante el embarazo, el cuerpo experimenta importantes cambios hormonales y metabólicos para mantener el crecimiento y desarrollo del feto por lo que se considera que las hormonas del embarazo bloquean la acción de la insulina, provocando de esta forma que la madre enfrente dificultades para regular la glucosa en sangre y requiera hasta 3 veces más de insulina para compensar (American Diabetes Association, 2023).

Las mujeres que padecen diabetes gestacional tienen un mayor riesgo de enfrentar complicaciones durante el parto y de desarrollar diabetes tipo 2, al igual que sus hijos. Según las cifras, se estima que alrededor del 50% de las mujeres con diabetes gestacional desarrollan diabetes tipo 2 en un período de 5 a 10 años después de dar a luz (American Diabetes Association, 2023; World Health Organization, 2019).

Es fundamental tomar medidas preventivas y adoptar un estilo de vida saludable para reducir este riesgo y garantizar una buena salud a largo plazo (World Health Organization, 2019).

Finalmente, los **otros tipos de diabetes** es presentada por una minoría de la población que vive con diabetes. Las causas pueden ser diversas, entre ellas están (American Diabetes Association, 2023):

- **Diabetes monogénica:** La diabetes monogénica es un tipo de diabetes causada por mutaciones en un solo gen, lo cual puede afectar la producción o la utilización de insulina. Esta forma de diabetes es poco común y suele diagnosticarse en la infancia o en adultos jóvenes (Zhang H. C., 2021).
- **Diabetes secundaria:** Se refiere a la diabetes que es causada por otras enfermedades o factores, como enfermedades del páncreas (pancreatitis, cáncer de páncreas), trastornos endocrinos (síndrome de Cushing o el hipertiroidismo), ciertos medicamentos (corticosteroides o medicamentos antirretrovirales) y condiciones genéticas raras (American Diabetes Association, 2023).
- **Diabetes por fibrosis quística:** Las personas con fibrosis quística, una enfermedad genética que afecta los pulmones y el sistema digestivo, pueden desarrollar diabetes debido a la disfunción de las células productoras de insulina en el páncreas (Ode, 2019).

En la *Figura 1* se muestra una representación gráfica que resume la clasificación de la diabetes descrita anteriormente.

Clasificación de la diabetes

Diabetes Mellitus tipo 1

Asociada a la destrucción de las células β del páncreas por el sistema inmunológico



Diabetes Mellitus tipo 2

Influida por factores genéticos, edad, obesidad y resistencia periférica a la insulina.



Diabetes Gestacional



Diagnosticada durante el embarazo, aún se desconocen las causas exactas

Otros tipos de Diabetes

Derivada de causas diversas, entre ellas, efecto secundario de medicamentos u otras enfermedades



Figura 1. Clasificación de la diabetes, según la American Diabetes Association (ADA). Imagen creada y modificada por autoría propia.

1.2. TRATAMIENTO DE LA DIABETES.

Cabe resaltar que es de suma importancia que dicho desorden metabólico sea controlado por un médico, quién debe evaluar diversas consideraciones según las características biológicas y socioeconómicas del paciente con el fin de brindar el mejor tratamiento posible.

Los tratamientos para la diabetes se pueden clasificar en 3 tipos:

- **Cambios en el estilo de vida:**

El primer tratamiento para el control de la glucosa es comenzar a ingerir una dieta balanceada, aumentando el consumo de frutas y verduras, además de realizar actividad física y mantener un peso saludable.

El método del plato del buen comer, es ideal para una persona que vive con diabetes, donde la mitad del plato debe ser llenada con verduras sin almidón, una cuarta parte con alimentos ricos en proteínas

y finalmente terminar de llenar con granos o alimentos ricos en carbohidratos (American Diabetes Association, 2023).

Algunas opciones de alimentos pueden ser las siguientes (American Diabetes Association, 2023):

Verduras sin almidón: Espárragos, brócoli, coliflor, coles de Bruselas, zanahorias, apio, pepino, berenjena, hongos, pimientos, tomates, calabaza, verduras de hojas verdes, acelgas, entre otros.

Alimentos con proteínas magras:

- **Fuentes cárnicas:** aves (pollo, pavo y huevo), pescado (salmón, atún, bacalao, tilapia, pez espada), mariscos (camarones, vieiras, almejas, mejillones, langostas), res (cortes magros: chuleta, redondo, solomillo, flanco, lomo), queso y requesón.
- **Fuentes no cárnicas:** Frijoles, lentejas, hummus, falafel, nueces, tofu.

Alimentos ricos en carbohidratos: Granos integrales (arroz integral, avena, polenta, palomitas de maíz, quinua), verduras con almidón (calabaza mozada, guisantes, chirivías, plátano macho, papa, camote), frijol, frutas y frutos secos, productos lácteos (leche, yogurt).

En la *Figura 2* se presenta un gráfico ilustrativo que muestra las porciones recomendadas de cada alimento. Aunque la opción mencionada anteriormente suele ser aplicada en las dietas de aquellos que desean comer de manera más saludable, es importante tener en cuenta que cada persona tiene una respuesta corporal diferente a cada alimento. Por lo tanto, la mejor manera de lograr este objetivo es

trabajar en colaboración con un nutriólogo y/o nutricionista especializado en diabetes. (American Diabetes Association, 2023; Gobierno de México, 2021)



Figura 2. Porciones recomendadas de los grupos de alimentos una persona que vive con diabetes, según la American Diabetes Association (ADA). Imagen creada y modificada por autoría propia.

Del mismo modo, a las personas que viven con diabetes que presentan obesidad se recomienda bajar de peso puesto que se relaciona que los lípidos o sus metabolitos son uno de los factores responsables de la resistencia a la insulina. Es por ello que uno de los métodos para la pérdida de peso en personas con obesidad mórbida es la cirugía bariátrica por lo que es considerada como un método adyacente para el control de la diabetes (World Health Organization, 2019).

- **Medicamentos orales:**

Hay diversos medicamentos que pueden ayudar a controlar los niveles de glucosa en sangre, estos pueden ser las biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la DPP-4 (dipeptidilpeptidasa 4) e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2 - Sodium Glucose Co-transporter Type 2 por sus siglas en inglés), entre otros (World Health Organization, 2019).

BIGUANIDAS

La **metformina** es la única biguanida utilizada como tratamiento para la DM2, su mecanismo de acción no está claro, sin embargo, sus principales efectos son: la reducción de la producción de glucosa hepática, aumento en la captación y utilización de la glucosa postprandial además de la disminución de la absorción de glucosa en el intestino, disminuyendo con estas acciones la glucosa en sangre (Rang, 2016; Powers, 2018).

Es el medicamento de elección inicial para tratar la diabetes tipo 2 y es conocido como un "sensibilizador de la insulina", lo que significa que reduce la resistencia a la insulina y disminuye de manera significativa los niveles de insulina en ayunas en la sangre. Sin embargo, se recomienda su uso en combinación con una dieta equilibrada y ejercicio físico (DrugBank Online, 2022).

Aunque la metformina es un medicamento que previene la hiperglucemia sin inducir hipoglucemia. Sus efectos adversos más comunes están relacionados con la dosis y son trastornos digestivos transitorios (Rang, 2016; DrugBank Online, 2022).

La acidosis láctica es un efecto tóxico poco frecuente pero potencialmente grave, la metformina no debe usarse en pacientes con enfermedades renales o hepáticas, enfermedad pulmonar hipóxica o shock. Sin embargo, puede ser segura y beneficiosa en pacientes con insuficiencia cardíaca compensada. También se debe evitar en casos de predisposición a la acidosis láctica y puede interferir con la absorción de vitamina B12 a largo plazo (Rang, 2016).

SULFONILUREAS

Las sulfonilureas son un grupo de medicamentos antidiabéticos no insulínicos (ADNI) que han estado en el mercado desde la década de 1950. Han sido ampliamente utilizadas y se consideraron durante mucho tiempo como el segundo tratamiento más comúnmente utilizado para la DM2 después de la metformina (Villén, 2018).

Entre las sulfonilureas se encuentran (Rang, 2016):

- Tolbutamida (1ª generación)
- Clorpropamida (1ª generación)
- Glibenclamida (2ª generación)
- Glipicida (2ª generación)

Las sulfonilureas funcionan al estimular la secreción de insulina al unirse a receptores altamente específicos en los canales de K_{ATP} de la membrana de las células beta pancreáticas. Esta unión estimula la liberación de insulina de manera efectiva. Al inhibir la activación de los canales de K_{ATP} , estos fármacos causan despolarización de las células beta, entrada de calcio y, en última instancia, secreción de insulina, *en la Figura 4* se puede observar los canales de K_{ATP} involucrados (Rang, 2016).

El efecto secundario más común de las sulfonilureas es la hipoglucemia por lo que se recomienda evitar las sulfonilureas de acción prolongada en personas mayores y con problemas renales. Por otro lado, estas medicaciones también pueden aumentar el apetito y provocar aumento de peso, lo cual es preocupante en pacientes diabéticos con sobrepeso. Alrededor del 3% de los pacientes experimenta trastornos digestivos como efecto secundario. Aunque raras, las erupciones alérgicas y la toxicidad en la médula ósea también pueden ocurrir en algunos casos (Rang, 2016; Powers, 2018).

INHIBIDORES DE LA DPP-4 (DIPEPTIDILPEPTIDASA 4)

Los inhibidores de la Dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) son conocidas como las gliptinas por la terminación de los medicamentos en los nombres genéricos, estos son fármacos sintéticos que también estimulan la secreción de la insulina al potenciar las incretinas endógena. (Rang, 2016).

Entre las gliptinas utilizadas para el manejo de la DM2, se encuentran (Rang, 2016):

- Sitagliptina
- Vildagliptina
- Saxagliptina
- Linagliptina

Las gliptinas actúan como inhibidores competitivos y reversibles de la enzima DPP-4, lo que estimula la liberación de insulina por parte de las células beta en el páncreas y al mismo tiempo inhibe la liberación de glucagón por las células alfa del páncreas. Estos efectos combinados reducen la descomposición del glucógeno en el hígado y aumentan la

liberación de insulina en respuesta a la glucosa (DrugBank Online, 2022).

A diferencia de algunos otros medicamentos para la diabetes, los inhibidores de DPP-4 tienen un bajo riesgo de causar hipoglucemia. Esto los convierte en una opción segura para aquellos pacientes que tienen un mayor riesgo de hipoglucemia, como los ancianos o aquellos con enfermedad renal (Figueredo, 2016).

De igual forma, algunos estudios han sugerido que los inhibidores de DPP-4 pueden tener efectos beneficiosos sobre la salud cardiovascular. Se ha observado que estos medicamentos pueden reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular establecida (Prieto, 2014).

Además, las gliptinas son bien toleradas y presentan un amplio rango de efectos adversos digestivos. Aunque poco comunes, se han registrado casos esporádicos de hepatopatía, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y pancreatitis, con una incidencia que oscila entre el 0,1% y el 1%. Estos efectos menos frecuentes, aunque raros, pueden tener consecuencias graves (Figueredo, 2016).

No obstante, en 2015 la FDA (Food and Drug Administration) emitió un comunicado de *advertencia y precaución* respecto a los medicamentos inhibidores de la DPP-4 por ser un factor para el dolor en las articulaciones que puede llegar a ser intenso e incapacitante (Food and Drug Administration , 2015).

INHIBIDORES DE SGLT-2 (SODIUM GLUCOSE CO-TRANSPORTER TYPE 2)

Los inhibidores de SGLT2 son medicamentos que bloquean los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2 en los riñones, impidiendo la recaptación de glucosa filtrada y reduciendo así los niveles de glucosa en sangre. Esta acción ayuda a mejorar la resistencia a la insulina y disminuir la hemoglobina glucosilada, siendo beneficioso en el tratamiento de la diabetes (Buitrago S., 2020).

Este tipo de medicamentos se pueden denominar como las gliflozinas, entre las cuales se encuentran (Buitrago S., 2020):

- Canagliflozina
- Dapagliflozina
- Empagliflozina
- Ertugliflozina
- Ipragliflozina
- Luseogliflozina
- Remogliflozina.

Los inhibidores de SGLT2 pueden ayudar a promover la pérdida de peso en pacientes con DM2. Al eliminar el exceso de glucosa a través de la orina, también se pierden calorías, lo que puede contribuir a la reducción de peso. (López, 2017) Así mismo, pueden tener efectos adversos que incluyen infecciones del tracto urinario, candidiasis genital, aumento de la micción, hipotensión arterial, deshidratación, elevación del colesterol, alteraciones en la función renal y riesgo de fracturas óseas (Buitrago S., 2020).

En el mes de mayo del año 2015 la FDA publico una *advertencia y precaución* debido a que dicha categoría de medicamentos, aumentan

el riesgo de acidosis en la sangre, para el mes de diciembre del mismo año, nuevas evaluaciones sobre el tema han llevado a la adición de advertencias en las etiquetas sobre el riesgo de presentar cetoacidosis, así como infecciones graves del tracto urinario (Food and Drug Administration, 2015).

Sin embargo, no todos los medicamentos para el tratamiento de diabetes (mTD) tienen el efecto deseado en pacientes con diabetes. En la tabla 1 se describen las características de cada tipo de medicamento antidiabético, y aunque la mayoría de las personas experimentan una disminución en los niveles de glucosa en sangre, existe la posibilidad de que estos no regresen a los rangos normales (American Diabetes Association, 2023).

Además, es común que los mTD pierdan eficacia después de meses o años, lo que hace necesario recurrir a terapias con insulina.

Respecto al mejor tratamiento para la diabetes, no se puede asegurar que un medicamento es mejor en comparación a otro, el médico tratante debe evaluar diversos medicamentos y/o combinaciones para asegurar la mejora de los niveles de glucemia.

Tabla 1. Medicamentos orales para el tratamiento de diabetes (Prieto, 2014; Food and Drug Administration, 2015; Figueredo, 2016; Rang, 2016; López, 2017; Villén, 2018; Buitrago S., 2020; DrugBank Online, 2022).

Tipo de medicamento	Ejemplos	Mecanismo de acción	Ventajas	Desventajas
Biguanidas	Metformina	<ul style="list-style-type: none"> • Reducen la producción de glucosa hepática • Aumenta en la captación y utilización de la glucosa postprandial. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce la resistencia a la insulina. • No induce la hiperglucemia. • Segura en pacientes con insuficiencia cardíaca. 	<ul style="list-style-type: none"> • Acidosis láctica, poco frecuente pero potencialmente grave. • Interfiere en la absorción de la vitamina B12.
Sulfonilureas	<p>1ª generación</p> <p>Tolbutamida, clorpropamida</p> <p>2ª generación</p> <p>Glibenclamida, glipicida</p>	<p>Se unen a los canales de K_{ATP} de las células β pancreáticas, causando despolarización y entrada de Ca^{2+} a la célula y por consiguiente la secreción de la célula.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonilureas de segunda generación tienen mayor eficacia en el control de la glucemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia • Aumento de peso • Erupciones alérgicas

Tabla 2. Medicamentos orales para el tratamiento de diabetes (Prieto, 2014; Food and Drug Administration, 2015; Figueredo, 2016; Rang, 2016; López, 2017; Villén, 2018; Buitrago S., 2020; DrugBank Online, 2022). (CONTINUACIÓN)

Tipo de medicamento	Ejemplos	Mecanismo de acción	Ventajas	Desventajas
Inhibidores de la DPP-4	Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina	Los inhibidores de la DPP-4 actúan como inhibidores competitivos y reversibles de esta enzima. Esto estimula la liberación de insulina y, al mismo tiempo, inhibe la liberación de glucagón en el páncreas.	<ul style="list-style-type: none"> • Seguros para personas de la 3ª edad y pacientes con enfermedad renal. • Reducen el riesgo de eventos cardiovasculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatopatía • Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca • Pancreatitis • Factor para el dolor en las articulaciones
Inhibidores de SGLT2	Canagliflozina, Dapagliflozina, Empagliflozina, Ertugliflozina, Ipragliflozina, Luseogliflozina, Remogliflozina	Los inhibidores de SGLT2 bloquean los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2 en los riñones, lo que evita la reabsorción de glucosa filtrada.	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora la resistencia a la insulina • Disminuye la hemoglobina glucosilada • Pérdida de peso 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones en tracto urinario • Candidiasis genital • Aumento de micción • Hipotensión arterial • Elevación del colesterol • Cetoacidosis diabética • Alteración en función renal • Riesgo de fractura ósea • Deshidratación

- **Insulina:**

Es importante tener en cuenta que la insulina es una hormona que el cuerpo produce de forma natural en el páncreas. Sin embargo, cuando se presentan dificultades en su producción o el organismo no la utiliza de manera eficiente, es necesario recurrir a medicamentos orales hipoglucemiantes para estimular la producción de insulina o mejorar su utilización efectiva.

A diferencia de las personas con DM2 u otras formas de diabetes que pueden controlarse con cambios en el estilo de vida y medicamentos orales, los pacientes con DM1 generalmente requieren terapia diaria de insulina exógena. Sin embargo, es importante tener en cuenta que algunas personas con DM2 en etapas avanzadas o situaciones complicadas también pueden necesitar tratamiento con insulina. En todos los casos, es fundamental contar con la evaluación y supervisión médica para determinar el enfoque de tratamiento adecuado.

Antes de los tratamientos con insulina el diagnóstico de la diabetes, en especial de la DM1, se consideraba como sentencia de muerte debido a la falta de un tratamiento que pudiera contrarrestar los niveles altos de glucemia que conllevaba a la atrofia muscular, cetoacidosis, angiopatías, insuficiencia renal, hipertensión arterial, entre otras complicaciones que conducían al fallecimiento del paciente (Rang, 2016).

Los primeros tratamientos con insulina se realizaron con insulina de origen porcino o bovino, actualmente se realizan terapias con insulina humana que es elaborada mediante tecnología de DNA recombinante, éstas pueden clasificarse con base en su duración o a las mezclas de insulinas.

2. INSULINA

La insulina es una hormona producida por el páncreas que desempeña un papel crucial en la regulación de los niveles de azúcar en la sangre. Permite que las células del cuerpo absorban la glucosa del torrente sanguíneo y la utilicen como fuente de energía. La insulina ayuda a reducir los niveles de azúcar en la sangre facilitando la absorción de glucosa en las células, especialmente en las células musculares y adiposas. También promueve el almacenamiento de glucosa en exceso en el hígado en forma de glucógeno para su uso posterior.

La insulina es esencial para mantener niveles normales de azúcar en la sangre y está principalmente involucrada en la regulación del metabolismo de los carbohidratos y las grasas en el cuerpo. En las personas con diabetes, puede haber una producción insuficiente de insulina o un funcionamiento deficiente de la misma, lo que conduce a niveles elevados de azúcar en la sangre que requieren manejo médico y potencialmente el uso de terapia con insulina (Rang, 2016).

2.1. GENERALIDADES

La **insulina** es una hormona que influye en el metabolismo de la mayoría de los tejidos, ejerciendo su principal acción en el hígado y en los músculos. El objetivo metabólico de la insulina es conservar la energía a través de la captación y almacenamiento de carbohidratos, aminoácidos y grasas, por lo que se considera una **hormona anabólica** (Rang, 2016).

La insulina posee concentraciones séricas directamente proporcionales a la glucosa en sangre, es decir, si aumentan los niveles de glucemia, también aumentan los niveles de insulina ya que su

finalidad es utilizar la glucosa como fuente de energía. Es por ello, que su inexistencia o uso ineficiente provoca hiperglucemia, que puede ser causada por una deficiencia en la captación de la glucosa al mismo tiempo de ser generada por una síntesis incontrolada por el hígado (Rang, 2016).

Como ya se ha mencionado, la insulina es uno de los tratamientos para la diabetes y el primer tratamiento clínico fue realizado en la década de 1920, que se administró a un paciente con DM1, consiguientemente el paciente presento mejoría en sus niveles de glucemia. Sin embargo, se generaron complicaciones por falta de pureza del extracto administrado (Fortoul van der Goes, 2021).

Gracias a este primer caso de éxito, se continuo con investigaciones hasta que se obtuvo una insulina con la suficiente pureza para ser administrada a más personas con diabetes. Sin embargo, no se detuvo en este punto, para 1923 las compañías farmacéuticas comenzaron a comercializar suministros de insulina extraída de páncreas origen porcino o bovino a miles de pacientes alrededor del mundo dado que presenta mayor similitud con la hormona humana. En la década de 1980, con el avance en la ingeniería genética, se clono el gen de la insulina humana y se introdujo a un microorganismo que es cultivable a nivel industrial, implicando la producción de cantidades ilimitadas de insulina humana (Nelson, 2019).

2.2. ASPECTOS METABÓLICOS DE LA INSULINA.

La insulina se puede se dividir en dos tipos: basal y postprandial. La insulina basal se encarga de regular los niveles de glucemia en ayunas, mientras que la insulina postprandial es la que se libera al

torrente sanguíneo como respuesta a los aumentos de glucosa y otros nutrientes después de la comida (Niswender, 2011).

Respecto a los **carbohidratos**, en condiciones de ayunas en el hígado se generan procesos como la glucogenólisis y gluconeogénesis para liberar glucosa, procesos que son estimulados por el glucagón (Niswender, 2011). Postprandialmente, la insulina inhibe la secreción de glucagón, así como los procesos metabólicos que estimula, lo que provoca que aumente la utilización de azúcar en sangre que finaliza en depósitos hepáticos de glucógeno (Rang, 2016).

De igual manera, en la etapa postprandial, el músculo es capaz de almacenar hasta 2/3 partes de los carbohidratos postprandiales, pero a diferencia del hígado, en las etapas de ayuno no produce glucosa. Es por ello, que la insulina basal y postprandial estimulan la captación de glucosa a través del transportador de Glut-4 por el músculo y se le considera como el paso limitante para la utilización de la glucosa sérica, además de aumentar la síntesis de glucógeno y la glucólisis (Rang, 2016).

Por otro lado, la insulina también se ve involucrada en la transformación de la glucosa en glicerol que precede a la esterificación de ácidos grasos para formar triglicéridos, de esta forma aumenta el volumen del tejido adiposo, además de inhibir procesos lipolíticos por la desfosforilación de las lipasas, rutas que actúan directamente sobre el metabolismo de los **lípidos** (Rang, 2016).

Así como diversos estudios han demostrado que la síntesis de **proteínas** musculares se ve beneficiada gracias a que la insulina plasmática favorece la captación de aminoácidos (a. a.) cuando estos

están presentes en el torrente sanguíneo, aunque aún no está claro el papel que ejerce para lograr el anabolismo muscular (Niswender, 2011).

Tal como se ha mencionado anteriormente, la insulina juega un papel fundamental en la regulación del metabolismo y tiene efectos importantes en diversos tejidos y sistemas, cuyos puntos más importantes están descritos en la tabla 2.

Tabla 3. Funciones metabólicas mediadas por la insulina (Niswender, 2011; Rang, 2016).

	Almacenamiento de energía	Utilización de glucosa sérica
Carbohidratos	↑ Depósitos hepáticos de glucógeno	↓ Gluconeogénesis ↓ Gluconeogenia
Lípidos	↑ Síntesis ácidos grasos ↑ Síntesis triglicéridos	↓ Procesos lipolíticos
Proteínas	↑ Síntesis de proteínas	

Los procesos descritos anteriormente son considerados como efectos inmediatos de la insulina, sin embargo, la insulina también posee efectos a largo plazo como son la estimulación de la proliferación celular, así como la intervención en el crecimiento y desarrollo somático y visceral en el desarrollo fetal (Rang, 2016).

Las señalizaciones que produce la insulina comienzan con la unión a su receptor en la membrana receptor de insulina (IR) lo que provoca una cadena de fosforilaciones y que diversas rutas metabólicas conducen a la expresión génica, la traducción de proteínas y el crecimiento celular (Niswender, 2011).

2.3. BIOSÍNTESIS Y ESTRUCTURA DE LA INSULINA

La insulina es la primera proteína de la que se codificó su estructura y secuencia bioquímica, de la cual se consolidó que es una proteína compuesta por 51 a. a. que están repartidos en dos cadenas. La cadena A presenta 21 a. a. mientras que la cadena B contiene 30, estas cadenas están unidas por 3 puentes de disulfuro: 1 intracatenario en la cadena A y 2 intercatenarios que mantienen estable a la proteína. Sin embargo, esta posee un precursor de 110 a. a. denominado preproinsulina que consta de un péptido líder, cadena B, péptido C y cadena A (Figura 3) (Rang, 2016).

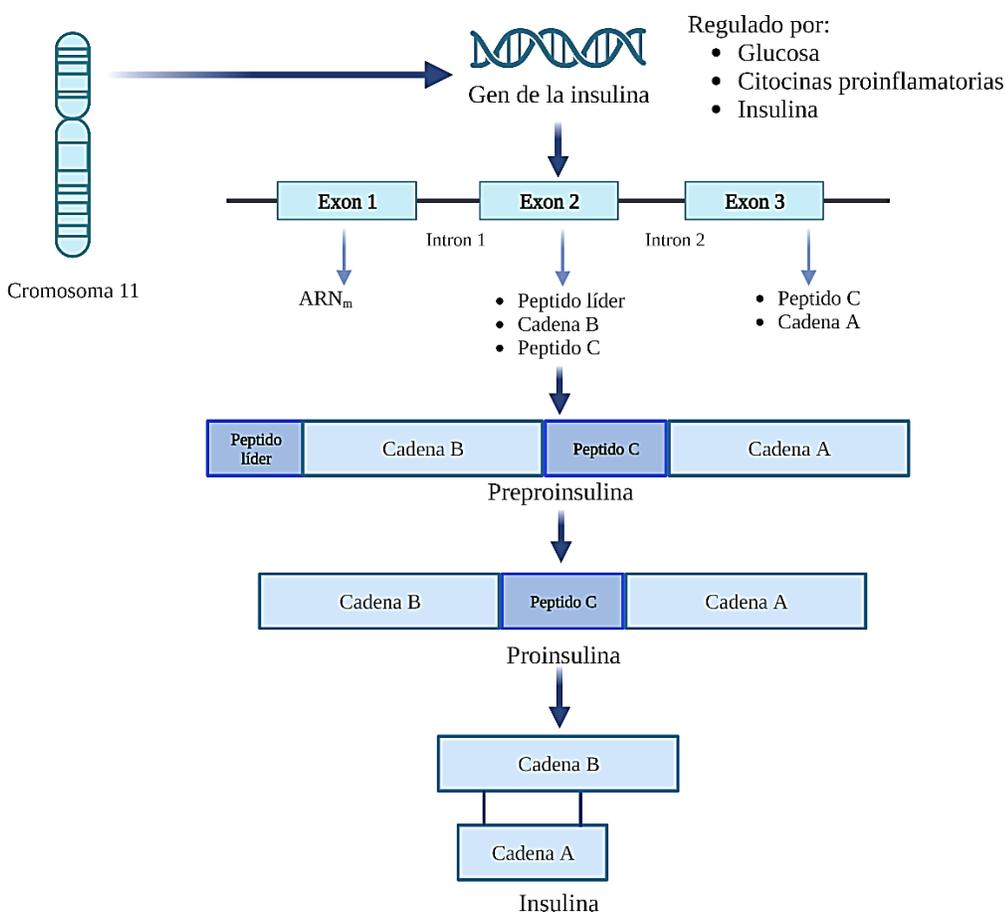


Figura 3. Etapas de la biosíntesis de la insulina. Imagen creada y modificada por autoría propia.

La biosíntesis de la insulina inicia en el gen que se encuentra ubicado en el brazo corto del cromosoma 11, gen que está regulado por la glucosa, citocinas proinflamatorias y por la misma insulina. Este proceso es posible, debido a que los IR1 e IR2 estimulan la expresión del gen de la insulina, produciendo una retroalimentación positiva que permite que siempre haya insulina disponible (Tébar M., 2011). Dicho gen codifica para 3 exones y 2 intrones; el exón 1 codifica la región de ARNm que no se traduce, el exón 2 codifica para el péptido líder, la cadena B y parte del péptido C, finalmente el exón 3 codifica para el resto del péptido C y la cadena A (González M., 2017).

Mientras se codifica la preproinsulina, el péptido señal antes de que termine la síntesis de la preproinsulina, se ancla a partículas ribonucleoproteicas que le facilitan que sea translocada a través de la membrana del retículo endoplásmico. Una vez que se encuentra en el retículo endoplásmico se hidroliza la preproinsulina y se degrada el péptido señal, generando de esta forma la proinsulina (González M., 2017).

Posteriormente, la proinsulina se pliega formando su estructura tridimensional gracias a los 3 puentes disulfuro entre las cadenas A y B, luego de adquirir este plegamiento, es conducida a vesículas secretoras inmaduras en el aparato de Golgi. En este punto, la conversión de la proinsulina a insulina se produce cuando el pH del medio de las vesículas llega a 5.5 y se activan enzimas proteolíticas (endopeptidasas, prohormona convertasa, carboxipeptidasas) que rompen los enlaces entre las cadenas A y B del péptido C, este cambio marca la maduración de las vesículas y es producido gracias a las bombas de hidrogeno que presentan las células β (González M., 2017).

Dentro del gránulo maduro, la insulina recién sintetizada forma un complejo conocido como hexámero con Zn^{2+} . Por su parte, el péptido C permanece intacto, por lo que al ser liberada la insulina es co-secretado en cantidades equimolares y aunque no tienen alguna función biológica es utilizado como un marcador de la insulina secretada (Tébar M., 2011).

2.4. SECRECIÓN DE LA INSULINA

El principal regulador de la secreción de la insulina es la glucosa, ya que las células β responde tanto a las concentraciones totales de glucemia, así como a sus cambios y como ya se había mencionado anteriormente, también se presenta una respuesta de liberación por los nutrientes presentes, es decir, a las cantidades de aminoácidos, ácidos grasos y también por el sistema nervioso parasimpático y las incretinas. Además de presentar siempre una secreción continua de la insulina, denominada como liberación basal (Rang, 2016).

La secreción regulada por la glucosa (Figura 4) es posible gracias al transportador GLUT-2 que presenta la célula β , dicho transportador permite que pase rápidamente la glucosa al interior de la célula, una vez que entra la glucosa a la célula se fosforila y se procede a llevar a cabo la glucólisis (Tébar M., 2011).

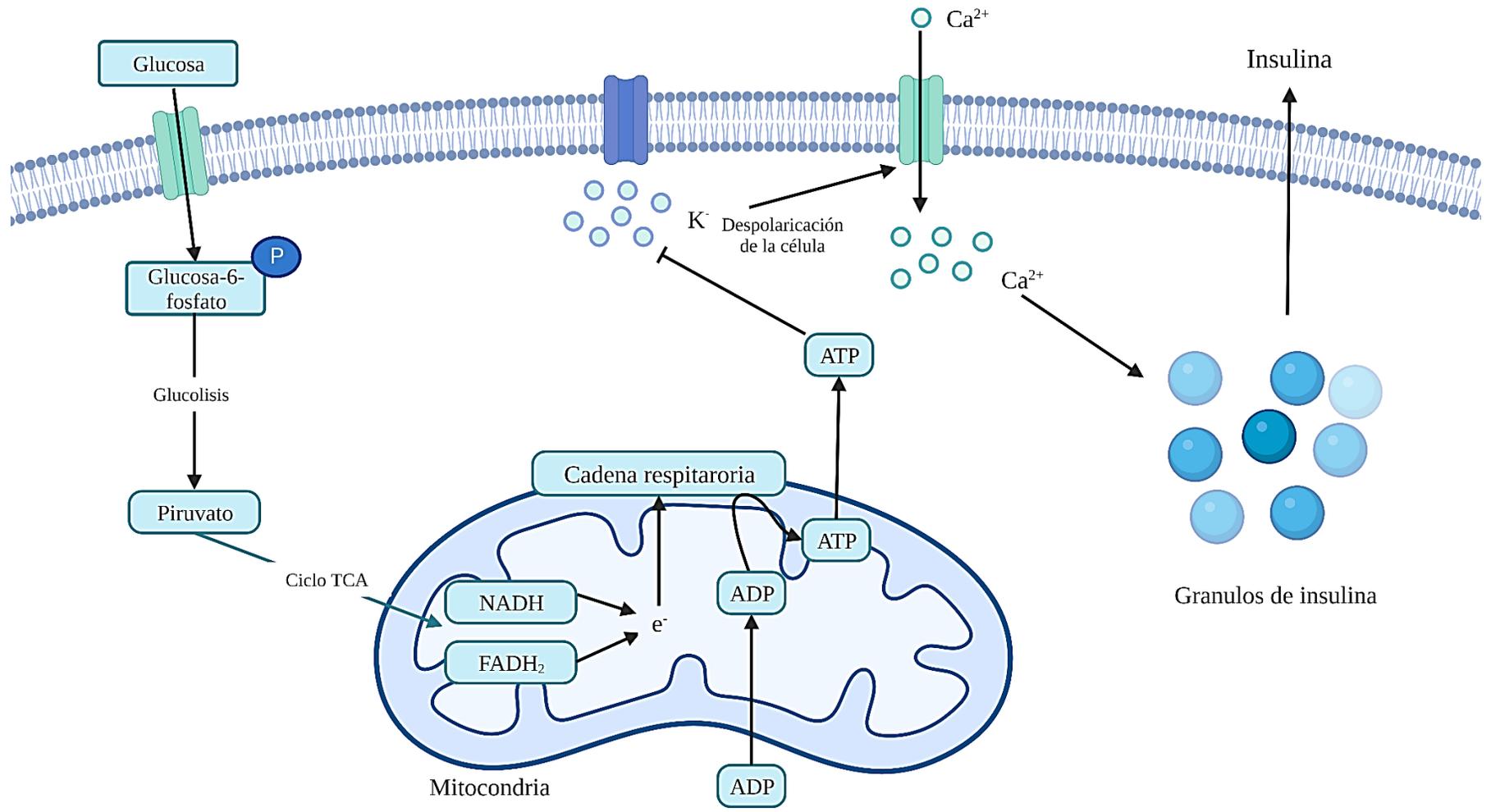


Figura 4. Secreción de insulina. Imagen creada y modificada por autoría propia.

El piruvato generado por la glucólisis penetra a la mitocondria y comienza el ciclo tricarboxílico (ciclo TCA) que genera las formas reducidas de los nucleótidos NADH y FADH₂, los cuales funcionan como fuente de electrones que son añadidos al oxígeno para formar agua. La energía que se libera en este proceso es utilizada para sintetizar ATP a partir de ADP, formando un flujo donde el ADP entra a la mitocondria y el ATP sale al citoplasma de la célula β, el exceso de ATP se une a los canales de potasio y los cierra, el aumento de potasio intracelular provoca una despolarización en la célula y por ende permite que se abran los canales de calcio y entre Ca²⁺ a la célula (Tébar M., 2011).

El calcio dentro de la célula β, desencadena la exocitosis de los gránulos de insulina. Proceso movilizado por los microtúbulos y microfilamentos que son dependientes del ATP, cuando las membranas del gránulo y de la célula están próximas, se fusionan a través de las granofilinas y sinaptobrevinas, liberando de esta forma la insulina y el péptido C (Tébar M., 2011).

2.5. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA INSULINA

La insulina, a pesar de tener una amplia gama de acciones metabólicas en la regulación de la glucosa, los lípidos, la expresión génica y la síntesis de proteínas, no puede ingresar directamente a la célula. En su lugar, ejerce su función al unirse a su receptor ubicado en la membrana celular, conocido como receptor de insulina (IR) (Rang, 2016).

La unión entre la insulina y el IR desencadena una señalización intracelular que tiene efectos importantes en el metabolismo y la homeostasis. A través de esta interacción entre la insulina y su receptor

en la membrana, se activan cascadas de señalización que regulan diversos procesos metabólicos y celulares (Powers, 2018).

El IR está conformado por un dímero de subunidades α/β , de acuerdo a su conformación, las subunidades α son extracelulares que contienen el sitio de unión a la insulina y las subunidades β son transmembranales, dichas subunidades presentan la actividad proteína quinasa que transfiere el grupo fosforilo del ATP a los hidroxilos de los residuos de tirosina (Tyr) (Figura 5) (Tébar M., 2011).

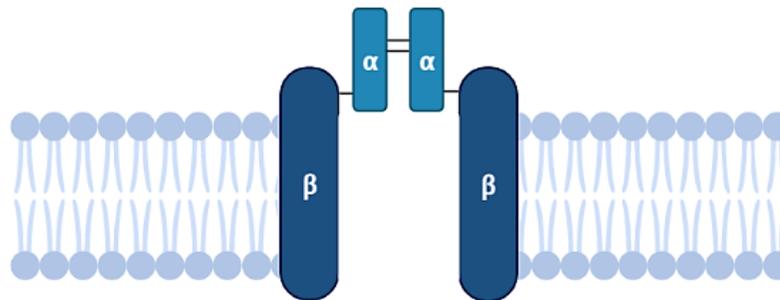


Figura 5. Conformación del Receptor de Insulina (IR). Imagen creada y modificada por autoría propia.

La señalización del IR comienza cuando se une la insulina a las subunidades α , activando la Tyr quinasa y cada subunidad de β fosforila tres sitios críticos cerca del extremo carboxilo de la otra subunidad β , dicha autofosforilación abre el sitio activo, lo que permite que fosforile residuos de Tyr de sus proteínas diana (Nelson, 2019).

Las proteínas diana del IR son conocidas como Sustrato del Receptor de Insulina (IRS), en cada tejido se expresan distintas cantidades de cada tipo de IRS (Tébar M., 2011):

- El IRS-1 e IRS-2 se encuentran ampliamente en el musculo, tejido adiposo, hígado e islotes pancreáticos.

- El IRS-3 se expresan mayoritariamente en el hígado, tejido adiposo y fibroblastos.
- El IRS-4 se encuentra en el cerebro, timo y riñón embrionario.

Una vez que se autofosforila el IR, se autoinhibe debido a que el sitio activo se desplaza después de ser activado, al mismo tiempo que fosforila el IRS. El residuo de Tyr fosforilado se une al dominio SH2 (Src homology 2) de las proteínas que lo contengan, entre ellas, la proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento (Grb2 por su abreviación en inglés: growth factor receptor bound protein 2) dicha proteína tiene la función conectar la señal, en este caso, continuar la señal del IR a la proteína Son of Sevenless (SOS) que tiene una región rica de prolinas y actúan como factor de intercambio de nucleótidos de guanósina, que cataliza la sustitución de GDP por GTP en el Ras de la proteína G (Nelson, 2019).

Ras es un prototipo de la familia de las pequeñas proteínas G que forman cascadas de fosforilación y que amplifica la señal al fosforilar residuos de Tyr y treonina (Thr) de diversas proteínas, entre las cuales se pueden describir (Nelson, 2019):

- **ERK (Extracellular-Signal-Regulated Kinase)**, que interviene en fosforilar factores de transcripción de aproximadamente 1000 genes regulados por la insulina, entre ellos, proteínas esenciales para la división celular.
- **Las cascadas MAPK** (Proteínas quinasa activadas por mitogénos), que implican la fosforilación sucesiva de proteínas quinasas, estas rutas intervienen en la señalización de diversos factores de crecimiento, tales como, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF).

La unión de Grb2 con el IRS no es la única vía que se presenta posterior a la fosforilación del IR, al mismo tiempo, la enzima proteína fosfoinositol 3-quinasa (PI3K), enzima que también presenta un dominio SH2, se une al IRS y este es el inicio de otra ruta de señalización a través de una cascada de proteínas quinasas que desembocan a la fosforilación de PKB (proteína quinasa B) que, a su vez, fosforila residuos de Thr o serina (Ser) (Nelson, 2019).

Por otra parte, la proteína glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3), presenta residuos de los aminoácidos anteriormente mencionada. La función de la GSK3 es inactivar por fosforilación a la proteína glucógeno sintasa (GS), es por ello, que al fosforilar la GSK3 se inactiva y por ende se favorece la síntesis del glucógeno (Figura 6) (Nelson, 2019).

De igual forma, la activación de la PKB induce a la traslocación de vesículas intracelulares a la membrana plasmática con el fin de presentar mayor cantidad del transportador de glucosa (GLUT-4), favoreciendo la captura de glucosa en el musculo y el tejido adiposo (Nelson, 2019).

Como hecho interesante, en algunos tipos de cáncer se ve implicada la cascada de señalización que produce la PKB, debido a que pareciera ser una señal continua para la mitosis y por consiguiente un factor de crecimiento en las neoplasias.

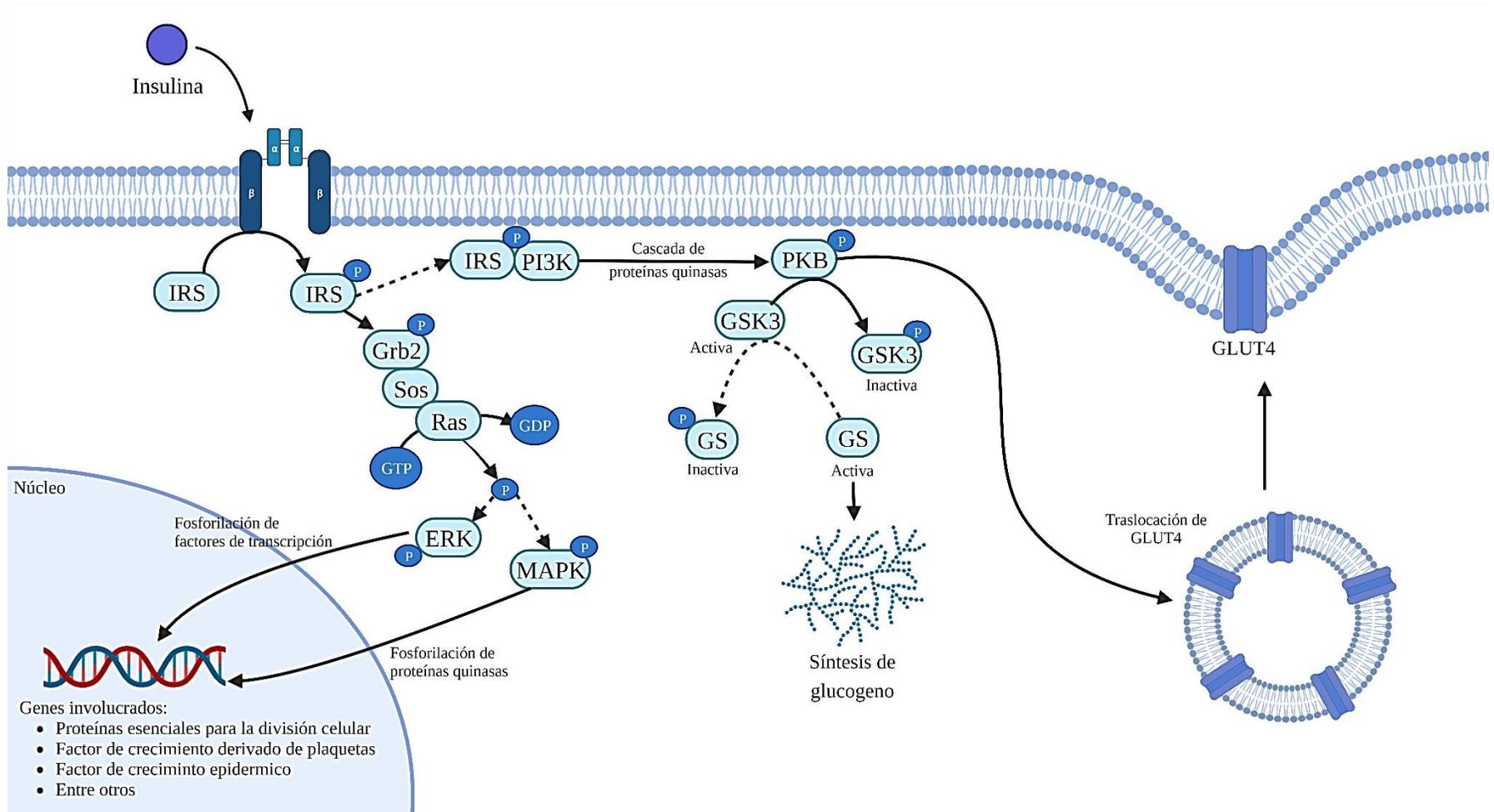


Figura 6. Mecanismo de acción de la insulina. Imagen creada y modificada por autoría propia.

3. LA INSULINA COMO MEDICAMENTO

En 1889, los investigadores con Mering y Minkowsky al realizar investigaciones del papel del páncreas en el metabolismo de grasas descubrieron que a los perros a los que les habían realizado pancreatectomía desarrollaban una diabetes grave, por lo que Minkowsky intento preparar un extracto del páncreas de perro para tratar clínicamente la diabetes, sin embargo, las metodologías propuestas para la generar un extracto pancreático habían fallado (Nelson, 2019).

Por otro lado, en 1869, el histólogo Paul Langerhans gracias a ensayos con técnicas de coloración de tejidos, especuló que el páncreas presentaba un tipo de células con formas de islotes, para 1893 el histólogo Laguesse retomo los estudios de Langerhans y los nombró como islotes de Langerhans (Fortoul van der Goes, 2021).

Después de regresar de la primera guerra mundial. el joven científico Frederick G. Banting que trabajaba en el laboratorio de J. J. MacLeod realizó un gran avance en las investigaciones de la diabetes, ya que descubrió la insulina. Banting y Charles H. Best (un estudiante de posgrado) continuaron con los estudios en perros con pancreatectomía y el ducto pancreático ligado. A finales de 1921, comenzaron a tener avances y James B. Collip propuso extracción con etanol al 90%, obteniéndose finalmente una preparación de insulina soluble y con pureza (Fortoul van der Goes, 2021).

El 11 de enero de 1922, primer extracto de insulina administrado al primer paciente que contaba con 14 años y que presentaba diabetes mellitus tipo 1, que en esa época suponía una sentencia de muerte para

los niños o jóvenes diagnosticados, disminuyó los niveles de glucosa en sangre, pero provocó un absceso por la purificación con la que contaba.

Para el 23 de enero de 1922, se administró el segundo tipo de extracto de insulina que presentaba mayor pureza, el paciente regresó a sus niveles de glucemia normales además de eliminar signos de la diabetes como son la glucosuria y cetonuria (Fortoul van der Goes, 2021).

Para marzo del mismo año, la Revista de Asociación Médica Canadiense (por sus siglas en inglés) y algunas farmacéuticas pusieron en disponibilidad al público las soluciones con insulinas. Banting y Macleod recibieron el premio Nobel de Fisiología y Medicina en octubre de 1923, el investigador Banting compartió su logro con Best y por su parte, MacLeod compartió el premio con Collip (Fortoul van der Goes, 2021).

3.1. TIPOS DE INSULINA

Existen varios tipos de insulina que se diferencian por su velocidad de acción y duración, además de los análogos de insulina. Las insulinas que se denominan como convencionales se pueden describir en (Centers for Disease Control and Prevention, 2022):

- **Insulina de acción rápida**

Este tipo de insulina se obtiene por el método de recristalización de la insulina sin el uso de un retardador. Sus cristales se encuentran dispuestos en forma hexaédrica, que se forman al unirse las cadenas B de la insulina, este tipo de insulina puede administrarse por vía intravenosa si es necesario. Por su absorción lenta, el paciente debe inyectarse 30 minutos antes de la comida ya que el medicamento

comienza a funcionar de 30 a 60 minutos después de la aplicación. El efecto máximo se alcanza después de 1-3 horas y la duración de la acción dura de 5 a 8 horas, aumentando el riesgo de hipoglucemia posprandial. La insulina regular (insulina humana regular) y la insulina humana regular de origen bovino, son ejemplos de este tipo de insulinas (Ayala, 2008; Rang, 2016).

- **Insulina de acción intermedia.**

En la categoría de acción intermedia se encuentra la *insulina protamina neutra Hagedorn* (NPH por sus siglas en inglés Neutral Protamine Hagedorn) o también conocida como *insulina isofano*, se utiliza para el control basal de la DM1 y DM2, se caracteriza por una absorción lenta debido a que se agrega protamina a la insulina regular en una concentración 1:1 (Ayala, 2008).

Esta clase de insulina empieza a tener efecto entre 1 y 2 horas después de su aplicación, su efecto máximo se produce de 5 a 7 horas después, su duración total es de 13 a 18 horas y debe ser administrada únicamente por vía subcutánea y nunca por vía intravenosa. Generalmente, se realizan mezclas de 70/30, 75/25 y 50/50, siendo la mayor parte de insulina intermedia (Ayala, 2008).

No obstante, la insulina NPH tiene ciertas desventajas puede causar hipoglucemia durante la noche si es administrada durante la tarde, por lo que su administración matutina resulta más efectiva. Además, su efecto varía en un 40-50% entre individuos, lo que puede generar una respuesta clínica impredecible (Ayala, 2008; Rang, 2016).

- **Insulina premezclada**

Estas insulinas están conformadas por una combinación de insulina de acción rápida y de acción intermedia en una sola inyección, se diseñó con el objetivo de simular la producción natural de insulina por el cuerpo, por tal motivo, pueden funcionar como insulinas basales y preprandiales (Ayala, 2008).

La administración de estas insulinas suele realizarse antes del desayuno y antes de la cena. Sin embargo, las mezclas preestablecidas presentan la desventaja de ser poco flexibles, lo que significa que las dosis que usualmente son adecuadas pueden resultar inapropiadas debido a cambios repentinos en las actividades o comidas habituales (Ayala, 2008).

3.2. ANÁLOGOS DE LA INSULINA

Como se ha mencionado en las insulinas convencionales, anteriormente, se solía alterar las propiedades farmacocinéticas de los productos de insulina mediante la adición de sustancias que retrasaban su absorción, como la protamina y el Zn^{2+} , y la formación de cristales de diferentes tamaños.

Los análogos de insulina son versiones sintéticas de la hormona insulina que se fabrican en un laboratorio, gracias a la tecnología de ADN recombinante. El propósito de estos nuevos análogos de insulina es acercarse más a la liberación natural de insulina durante una comida, lo que permite un inicio y cese más rápido de su efecto (Mathieu, 2021).

En los últimos años, gracias a la tecnología de ADN recombinante, se ha logrado desarrollar análogos de insulina con características farmacocinéticas diferentes a las de los preparados de insulina

convencionales. Cada tipo de análogo de insulina tiene su propia velocidad de acción y duración en el cuerpo, lo que permite a las personas con diabetes ajustar su régimen de insulina para satisfacer sus necesidades individuales (Ayala, 2008).

Los análogos de insulina se suelen dividir en dos categorías: los de acción rápida y los de acción lenta:

- **Análogos de insulina de acción rápida**

Los análogos de insulina de acción rápida tienen una menor tendencia a formar complejos hexaédricos en comparación con la insulina humana, lo que les permite una absorción más rápida (Ayala, 2008).

Los ejemplos de este tipo de insulina incluyen insulina lispro, insulina aspártica e insulina glulisina, que están producidas mediante la tecnología recombinante de DNA y por tanto poseen una modificación en la secuencia de aminoácidos (Ayala, 2008).

Siendo la insulina lispro la primera en producirse al invertir las posiciones 28 y 29 de la cadena B, que da como resultado un pico más rápido y el doble de la concentración plasmática en la primera hora después de la inyección subcutánea, la insulina aspart y la insulina glulisina aparecieron poco después. En la insulina aspart, la prolina se reemplaza por ácido aspártico en el residuo 28 de la cadena B, mientras que en la insulina glulisina, la asparagina se reemplaza por lisina en la posición 3 de la cadena B y la lisina se reemplaza por ácido glutámico en la posición 29 de la cadena B (Mathieu, 2021).

En los últimos 5 años, se han adicionado excipientes que aceleran la absorción subcutánea ha propiciado la aparición de nuevos fármacos

con análogos de acción rápida. El objetivo de estos análogos es aproximarse más a la secreción fisiológica de insulina durante una comida para un inicio y cese más rápidos de la acción (Mathieu, 2021).

Los análogos de insulina de acción ultrarrápida, como Faster insulin aspart y lispro ultrarrápida, tienen un inicio de acción más temprano y un efecto hipoglucemiante temprano mayor que la insulina aspart original. En pacientes con diabetes tipo 1, han demostrado reducir los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1C) y mejoran el control de la glucosa postprandial, con menos eventos hipoglucémicos tardíos (Mathieu, 2021).

- **Análogos de insulina de acción lenta (acción prolongada)**

Los análogos de insulina de acción lenta liberan la insulina de forma más gradual y constante, evitando picos y reduciendo la incidencia de hipoglucemias nocturnas optimizando la seguridad y calidad de vida de los pacientes, aunque su reducción de la HbA1C fue limitada en comparación con la insulina NPH (Ayala, 2008).

La insulina glargina se aprobó en el año 2000 como el primer análogo de insulina basal para uso clínico. En esta insulina se modificó la molécula para cambiar su punto isoeléctrico a un $\text{pH}=6.7$ y lograr una mayor solubilidad en pH ácido, su perfil farmacodinámico es más constante que la insulina NPH y puede durar hasta 20 horas después de una sola dosis, teniendo como beneficios la reducción de los niveles de glucosa en sangre en ayunas y disminuye la cantidad de eventos hipoglucémicos nocturnos (Mathieu, 2021).

La insulina detemir, lanzada en 2016, es un análogo de insulina de pH neutro en el que se elimina la treonina en la posición 30 de la cadena B y se añade un ácido graso de miristoilo de 14 carbonos a la

lisina en la posición 29 de la cadena B. Esta adición da como resultado la auto asociación de los hexámeros de insulina en dihexámeros en el lugar de la inyección y un tiempo de circulación más largo debido a la unión no covalente a la albúmina. Su duración de acción es de hasta 23 horas, requiriendo frecuentemente la administración dos veces al día para cubrir las necesidades basales (Mathieu, 2021).

Del mismo modo que la insulina glargina, la insulina detemir disminuye los niveles de glucosa en sangre en ayunas y produce menos eventos hipoglucémicos nocturnos y graves (Mathieu, 2021).

En la tabla 3 se encuentran resumidas las características clave de los productos de insulina empleados en el tratamiento de la diabetes.

Tabla 4. Características de los productos insulínicos (Ayala, 2008; Rang, 2016; Mathieu, 2021).

Tipos de insulina	Modificación	Efecto máximo y duración	Ejemplos
Insulina de acción rápida	Recristalización de insulina sin retardantes.	Efecto máximo: 1-3 horas Duración: 5-8 horas	<ul style="list-style-type: none"> • Insulina regular (insulina humana regular) • Insulina humana regular de origen bovino
Insulina de acción intermedia	Conjugación de sustancias de retardo como son los complejos con Zn^{2+} o en el caso de la insulina NPH, con protamina	Efecto máximo: 5-7 horas Duración: 13-18 horas	<ul style="list-style-type: none"> • Insulina protamina neutra Hagedorm (NPH)

Tabla 5. Características de los productos insulínicos (Ayala, 2008; Rang, 2016; Mathieu, 2021) (CONTINUACIÓN).

Tipos de insulina	Modificación	Efecto máximo y duración	Ejemplos
Insulina premezclada	Combinación de las insulinas de acción rápida e insulina de acción intermedia	Depende del tipo de la combinación que se genere.	<ul style="list-style-type: none"> • Mezclas generalmente de 70/30, 75/25, 50/50. Siendo la porción mayor de insulina intermedia
Análogo de insulina de acción rápida	<ul style="list-style-type: none"> • Formación de complejos hexaméricos • Intercambio de posición de aminoácidos por tecnología recombinante 	<p>Efecto máximo: 1-2 horas</p> <p>Duración: 3-5 horas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Insulina lispro • Insulina aspártica • Insulina glulisina
Análogo de insulina de acción lenta	Cambio de aminoácidos por tecnología recombinante.	<p>Efecto máximo: 3-5 horas</p> <p>Duración: hasta 23 horas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Insulina glargina • Insulina detemir

3.3. FORMAS DE TRATAMIENTO CON INSULINA

Tal como se ha explicado previamente, las diferentes formas de insulina se distinguen por la rapidez con la que actúan y su duración, por lo que uno de los principales problemas con el tratamiento con insulina son las grandes fluctuaciones en los niveles de insulina y glucemia (Rang, 2016).

De igual modo, por la naturaleza proteica que presenta la insulina se complica su administración ya que la introducción a un medio que no cuenta con los parámetros fisicoquímicos adecuados resulta en su degradación.

Al mismo tiempo, los parámetros fisicoquímicos limitan su farmacocinética, por ejemplo, la insulina soluble es rápida y de corta duración, mientras que las formas de insulina de mayor duración se crean precipitando la insulina con protamina o zinc para formar pequeños cristales sólidos o relativamente insolubles que se inyectan en forma de suspensión y se absorben lentamente. De igual forma, la absorción de la insulina glargina es prolongada debido a la formación de un micro precipitado en el lugar de la inyección (Rang, 2016).

Los esquemas de dosificación que son utilizados en el tratamiento con insulina son diferentes para cada persona. Algunos pacientes con diabetes tipo 1 reciben dos inyecciones al día, una combinación de insulina de acción corta e intermedia antes del desayuno y la cena. En otros tratamientos, con el fin de mejorar los niveles de glucemia se administra una combinación de varios análogos de insulina de acción rápida con las comidas y una insulina de acción más lenta por la noche (Rang, 2016).

Se puede afirmar que los tratamientos habituales consisten en la aplicación de dos inyecciones diarias, mientras que el tratamiento intensivo implica la administración de tres o más inyecciones diarias con seguimiento constante de los niveles de insulina. Los pacientes que reciben tratamiento intensivo tienen una mayor probabilidad de sufrir hipoglucemia, sin embargo, a largo plazo experimentan menos complicaciones microvasculares, como la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía (Whalen, 2016).

Con el objetivo de disminuir las dosis de insulina, se han generado nuevos análogos de insulina que tratan de acercarse más a la liberación natural de insulina durante una comida, lo que permite un inicio y cese más rápido de su efecto. En contraste, los análogos de insulina de acción rápida previos se crearon para acelerar la absorción, ajustando la liberación de insulina inmediatamente después de la inyección.

A lo largo del presente trabajo se ha mencionado numerosas veces que la administración de la insulina es preferentemente por vía subcutánea, esta vía se caracteriza por ser entregada debajo de la piel, con la ayuda de jeringas, generalmente en el tejido adiposo del abdomen, los muslos, los brazos o glúteos.

3.4. ADMINISTRACIÓN

La piel y la grasa subcutánea en la zona de inyección actúan como una barrera protectora para evitar que la insulina se introduzca en el músculo o en el torrente sanguíneo demasiado rápido, lo que podría causar una disminución drástica de los niveles de azúcar en sangre. Al inyectar la insulina debajo de la piel, se permite una absorción de manera lenta y constante en el torrente sanguíneo, lo que ayuda a regular los niveles de azúcar en la sangre. La administración subcutánea

de insulina también permite una dosificación precisa y una fácil autoadministración (American Diabetes Association, 2023).

Las zonas anatómicas recomendadas para la administración subcutánea de la insulina (Figura 7) son (Powers, 2018):

- El área del abdomen, al menos a 5 cm de distancia del ombligo, ya que esta zona puede absorber la insulina de manera más uniforme.
- Los muslos, aunque la absorción suele ser más lenta en este sitio, pero puede ser más rápida si se realiza ejercicio después de la inyección.
- La parte posterior de la parte superior de los brazos.
- La zona superior de los glúteos.

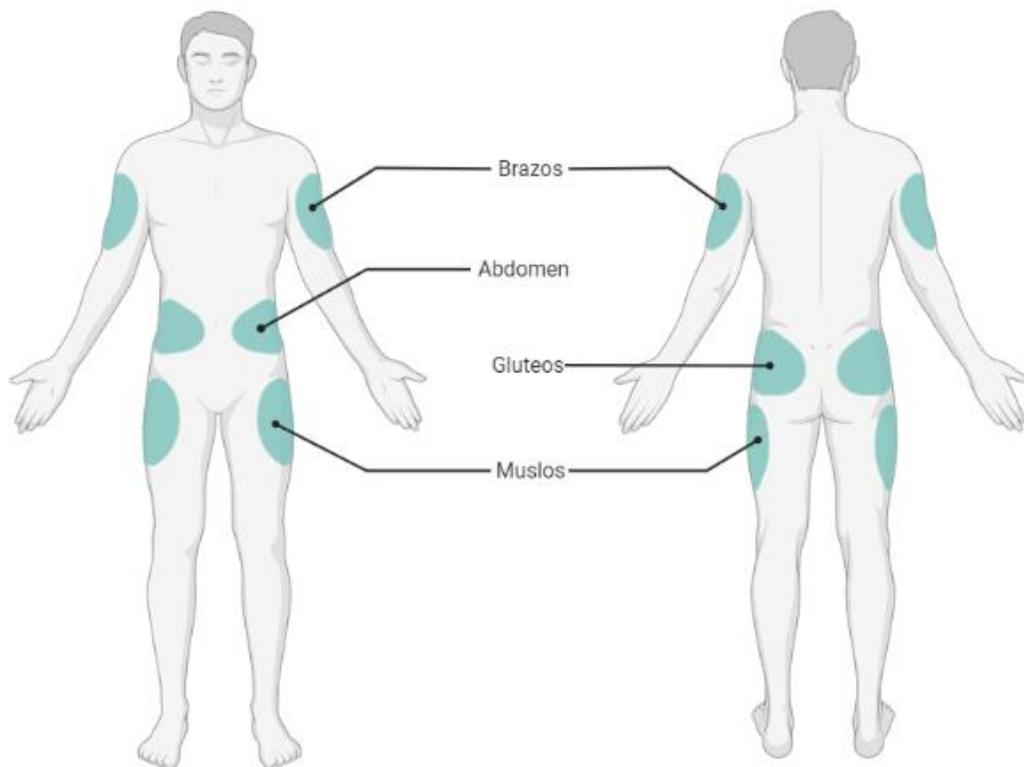


Figura 7. Sitios de administración de la insulina. Imagen tomada de prototipos de BioRender y modificada por autoría propia.

De igual forma, se ha señalado anteriormente, la administración de insulina puede ser por vía intravenosa, durante el periodo perioperatorio y el trabajo de parto. Aunque, la óptima para administrar la insulina durante la cirugía sigue siendo un tema de debate debido a que otros médicos prefieren administrar la mitad de la dosis diaria de insulina subcutánea de acción prolongada en la mañana de la operación y luego proporcionar solución glucosada al 5% durante la cirugía para mantener los niveles de glucosa.

Independientemente del tipo de la insulina que sea administrada al paciente o el tipo de tratamiento que siga, el profesional de la salud que atienda al paciente en cuestión debe ajustar la dosis de insulina en función de la sensibilidad del paciente a la hormona, teniendo en cuenta la dosis total de insulina que se le administra.

BOMBAS DE INSULINA

Las bombas de insulina son otro método de administración utilizado actualmente. Estas bombas son dispositivos electrónicos que suministran insulina de forma continua a través de un pequeño tubo y una cánula insertada en el tejido subcutáneo (Rang, 2016).

La terapia con bomba de insulina se ha convertido en una opción atractiva para el control flexible de la diabetes. Este enfoque permite ajustar la insulina basal de acuerdo con los requerimientos diarios y las variaciones circadianas, lo que proporciona un tratamiento más preciso para las comidas y la actividad física. Además, cuando se combina con el control continuo de la glucosa, la bomba de insulina permite la administración de insulina sensible a la glucosa (Nimri, 2020).

Una bomba de insulina (Figura 8) es un dispositivo electrónico que administra insulina de forma continua y precisa. Tiene un reservorio que

almacena la insulina y una infusión basal que se administra de manera constante a lo largo del día, permite la administración de un bolo de insulina para cubrir las comidas y corregir niveles altos de glucosa (Nimri, 2020).

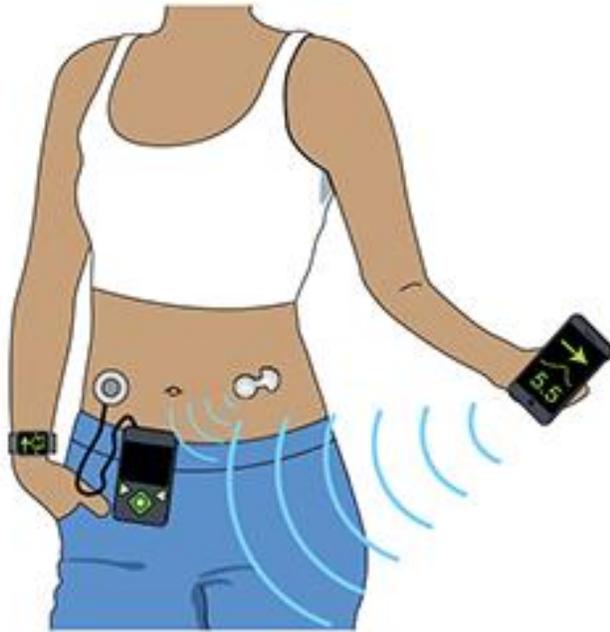


Figura 8. Representación de una bomba de insulina. Imagen tomada de (Mathieu, 2021).

La bomba de insulina ofrece mayor flexibilidad y control en el manejo de la diabetes, con ajustes precisos de las dosis. Cuenta con una pantalla y botones de control para interactuar con el dispositivo. Es importante realizar una programación adecuada y una supervisión regular. Además, se deben cambiar periódicamente los sitios de inserción del catéter (Nimri, 2020).

Estos dispositivos ofrecen la ventaja de permitir la descarga y transmisión de datos, lo cual facilita un análisis exhaustivo y la optimización del tratamiento. Además, las últimas bombas de insulina son de fácil manejo y brindan una experiencia mejorada para los

usuarios. Estudios científicos han respaldado la eficacia de la terapia con bomba en la mejora del control glucémico y la reducción de episodios de hipoglucemia, sin aumentar los riesgos de cetoacidosis diabética. Además, se ha observado que esta terapia contribuye a mejorar la calidad de vida de las personas con diabetes (Umpierrez, 2018).

Se espera que en un futuro este dispositivo tenga la capacidad de conectarse con dispositivos inteligentes como smartphones o smartwatches (Mathieu, 2021), al igual que lo hace el parche SugarBeat®. Dicho parche se vincula a través de una aplicación móvil mediante Bluetooth, y muestra lecturas de glucosa cada cinco minutos. El paciente utiliza este parche sin aguja en la piel, el cual se conecta a un transmisor recargable (Novedades Tecnológicas, 2019).

4. PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y SUS PREPARADOS

La terapia biológica, que incluye diversos compuestos, se está utilizando cada vez más en medicina, pero a menudo requiere de administración mediante inyección, lo que puede dificultar la adherencia al tratamiento durante largos períodos de tiempo debido a la aversión de algunos pacientes a las inyecciones o a la incomodidad en el lugar de la inyección. Por lo tanto, es importante considerar los obstáculos específicos que dependen de la vía de administración, los posibles beneficios, la dosis previa, la frecuencia de aplicación y la complejidad molecular del producto biológico (Anselmo, A.C. 2018).

Es por ello, que se han investigado nuevas estrategias de administración no invasiva de productos biológicos para abordar la baja adherencia de los pacientes al tratamiento por vías parenterales (intramuscular, subcutánea e intravenosa), considerándose las ventajas de las diferentes opciones de administración tales como; oral, nasal, oftálmica, pulmonar, bucal y transdérmica como alternativas (Drucker, 2020).

Por un lado, es importante considerar los desafíos de barrera específicos que dependen de la ruta de entrega, la frecuencia de administración y la complejidad molecular del biológico. Por otro lado, aunque se ha intentado mejorar las propiedades farmacéuticas de los péptidos mediante modelos *in silico*, todavía no existe un marco validado de manera general para desarrollar formulaciones.

4.1. ADMINISTRACIÓN ORAL

La administración oral es una vía popular y conveniente para los pacientes gracias a su naturaleza no invasiva y su frecuencia de dosificación limitada mediante la liberación controlada. Aunque las

tecnologías estándar de administración oral tienen ventajas, la administración oral de productos biológicos sigue siendo un desafío difícil de superar debido a la digestión enzimática y la protección del tracto gastrointestinal (Anselmo, 2019).

Los principales obstáculos físicos que puede presentar la absorción de productos biológicos a través de la vía oral se pueden resumir en (Anselmo, 2019):

- Células epiteliales intestinales
- Mucosidad intestinal

Mientras que los obstáculos químicos se pueden englobar en (Anselmo, 2019):

- pH
- Enzimas
- Sales biliares
- Metabolismo de primer paso

Desde que ingresa el producto biológico se ve afectado por las enzimas digestivas presentes en la saliva y en el estómago, además del ambiente ácido de bajo pH, mientras que en el intestino delgado existen enzimas proteolíticas adicionales provenientes de secreciones pancreáticas y membrana de borde en cepillo de enterocitos (Drucker, 2020).

A pesar de que existen modelos tales como: el ensayo de permeación de membrana artificial en paralelo, los ensayos de modelos celulares, las líneas celulares polarizadas, entre otros, que son empleados para examinar la interacción del metabolismo, la captación y el transporte de salida en una variedad de órganos, incluidos el hígado,

los riñones y el intestino; estos ensayos *in vitro* presentan limitaciones debido a los agentes que no pueden ser replicados como son las características morfológicas y fisiológicas del intestino humano (Kisser, 2017).

Esto se refiere principalmente que a no se puede imitar completamente el entorno enzimático, incluidas las variaciones de pH dentro de la luz intestinal, lo que puede conducir a una sobreestimación de la biodisponibilidad del producto. Además de la morfología de las células epiteliales intestinales que actúan como barreras físicas para la absorción de productos biológicos, así como, la mucosidad intestinal que puede limitar la difusión o atrapar los biológicos antes de que puedan interactuar con el epitelio intestinal (Drucker, 2020).

Se ha demostrado que la mucosidad intestinal puede atrapar diferentes tipos de microorganismos, entre estos, patógenos que también impiden el transporte de los productos biológicos (Anselmo, 2019).

Por otro lado, los componentes químicos del tracto gastrointestinal, como las sales biliares, los ácidos gástricos y las proteasas, en conjunto con el metabolismo de primer paso limita la eficacia además de hacer que los productos biológicos sean terapéuticamente inactivos o limitar su absorción (Anselmo, 2019).

Se están buscando múltiples estrategias para facilitar la administración oral de péptidos, incluyendo potenciadores de la permeación, métodos para combatir la degradación enzimática y dispositivos de administración con microagujas (Anselmo, 2019).

4.1.1. POTENCIADORES DE PERMEACIÓN

Los compuestos que tienen la habilidad de cambiar la barrera de permeabilidad de la piel son conocidos como "potenciadores de permeación", los compuestos que mejoran la permeabilidad pueden actuar en dos rutas diferentes para lograr su efecto: la vía transcelular, que permite que péptidos no degradados atraviesen las células epiteliales con mayor facilidad, y la vía paracelular, donde se interfieren con las proteínas de adhesión y unión entre células (Drucker, 2020).

Se encontró que la estructura química de compuestos específicos se correlacionaba de manera general con sus mecanismos de acción; los ésteres grasos predominantemente mejoraron la permeabilidad paracelular, mientras que los tensoactivos zwitteriónicos y catiónicos aumentaron la permeabilidad transcelular (Drucker, 2020). De igual modo, se están buscando potenciadores de la permeación químicos para mejorar la absorción de péptidos, entre los que se incluyen ácidos grasos de cadena media, EDTA, sales biliares, acil carnitina y alquilmaltósido (Cheon, 2022).

Es relevante señalar que la variación de los mecanismos mencionados anteriormente depende tanto del potenciador de permeación utilizado como de la formulación específica de la insulina transdérmica. Es por ello que los potenciadores de la permeación deben estar compuestos de ingredientes simples, seguros y fáciles de fabricar para mejorar la absorción de diferentes proteínas, sin la necesidad de cambiar sustancialmente los componentes principales de los potenciadores que ya están clínicamente validados (Cheon, 2022).

A pesar de que hay algunas preocupaciones teóricas acerca del uso de los potenciadores de la permeación, como el riesgo de absorción

de agentes patógenos o el posible impacto sobre el microbioma intestinal, no ha habido evidencia de toxicidad en los ensayos clínicos hasta el momento.

El éxito de los potenciadores de la permeación en la clínica ha fomentado la exploración de oportunidades para mejorar aún más la eficiencia de la administración oral de proteínas terapéuticas. Es por ello, que la seguridad y eficacia de los potenciadores de la permeación en la práctica clínica ha generado un gran interés en investigar nuevas oportunidades para mejorar la absorción. (Tabla 4) (Cheon, 2022).

Tabla 6. Principales mecanismos de los potenciadores de permeación (Drucker, 2020; Cheon, 2022).

Paracelular	Transcelular
Modulación de unión estrecha (directa o indirecta)	Perturbación de la fluidez de membrana
Disminución de la integridad de las uniones estrechas por quelación de Ca ²⁺	Mecanismo transportador
Disminución de la viscosidad del moco	Elevación de pH local

4.1.2. USO DE RECUBRIMIENTOS ENTÉRICOS

Las cápsulas y tabletas son la forma de dosificación más utilizada para superar las barreras de la administración oral de medicamentos. Ofrecen varias ventajas, incluyendo la administración en forma sólida o líquida, control sobre la disolución, tiempo de residencia y liberación, protección contra desafíos químicos, inclusión de excipientes

estabilizadores, mejoradores de absorción, excelente comodidad y cumplimiento para el paciente (Anselmo, 2019).

Sin embargo, la pepsina es una enzima que se produce en el estómago y tiene la capacidad de escindir fácilmente múltiples péptidos en el ambiente ácido. Para evitar su disolución en el estómago, se pueden recubrir las tabletas que contienen péptidos para administración oral con una capa entérica estable a los ácidos. Una vez que la tableta llega al intestino, la elevación del pH disuelve la capa entérica y libera el contenido de la tableta. Sin embargo, las enzimas intestinales y pancreáticas también son capaces de degradar rápidamente los péptidos (Drucker, 2020).

Entre las propuestas para la modulación del pH es la inclusión de ácido cítrico en la tableta disminuye local y temporalmente el pH, lo que inhibe las peptidasas residentes. Además, se considera que la coadministración de ácido cítrico y calcitonina de salmón por vía oral mejora la biodisponibilidad al reducir la actividad de las enzimas (Drucker, 2020).

Así mismo, se consideran opciones para la protección de capsulas blandas y duras, entre ellos la aplicación de ciertos tipos de polímeros en la superficie, lo que permite crear una forma de dosificación adecuada para transportarlas a regiones más alejadas del tracto digestivo. Algunos de los polímeros entéricos utilizados incluyen Eudragit® S, L y FS de Evonik Industries, que son poli-(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo); Acryl-EZE® de Colorcon®, que son mezclas de metacrilato; polímeros a base de celulosa como HPMCAS (acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa), HPMCP, Cellacefate, y polivinilo derivado de PVAP (ftalato de acetato de polivinilo); entre otros (Fülöpová, 2022).

4.1.3. INHIBICIÓN ENZIMÁTICA DIRECTA

Otro método que se ha utilizado para impedir la acción de las enzimas intestinales, en específico la peptidasa, que consiste en la inhibición directa. Con este propósito, se han creado inhibidores enzimáticos, tales como la aprotinina, el inhibidor de tripsina de soja y la leupeptina, que se combinan con el péptido para protegerlo de manera localizada en el área de absorción de la mucosa (Drucker, 2020).

Entre las propuestas de inhibidores están la soja y el EDTA, debido a que la soja contiene grandes cantidades de inhibidores de peptidasa, por su parte, el EDTA es un agente quelante de cationes que fungen como cofactores de muchas peptidasas, además de que el EDTA cálcico como el EDTA disódico han sido aprobados para su uso en alimentos (Cheon, 2022).

Un beneficio más del EDTA es que aparte de desempeñarse como un inhibidor enzimático, también trabaja como potenciador de permeabilidad.

Sin embargo, la eficacia y seguridad general de la inhibición enzimática como estrategia para mejorar la absorción oral de péptidos es incierta, ya que las enzimas proteolíticas del tracto gastrointestinal desempeñan una función vital en la digestión de proteínas, fragmentándolas en péptidos y aminoácidos más pequeños que pueden ser absorbidos en el sistema y reutilizados por el cuerpo (Cheon, 2022). Lo que supone una desventaja en la absorción de aminoácidos esenciales para otro tipo de proteínas independiente del péptido con función clínica.

Por otro lado, algunos inhibidores basados en la soja ya son utilizados como excipientes en productos farmacéuticos o como aditivos alimentarios y presentan un menor costo que los inhibidores que se utilizan como fármacos (Cheon, 2022).

4.1.4. AGENTES MUCOADHESIVOS Y MUCOLÍTICOS

La investigación en torno al transporte de péptidos y proteínas a través de las membranas de la mucosa gastrointestinal está en una etapa temprana y, actualmente, la comprensión se centra en los a. a. individuales, péptidos pequeños y transportadores de biotina, transferrina y glucosa (Nielsen, 2017).

En este punto importante de las estrategias para mejorar la penetración de los péptidos a través del tracto gastrointestinal, se puede hacer uso tanto de agentes mucoadhesivos que permiten que el péptido permanezca un mayor tiempo en el órgano diana, así como de agentes mucolíticos que permiten el paso de los péptidos a través de la mucosidad que presenta el intestino.

Los mucoadhesivos muestran un gran potencial para mejorar la retención y absorción controlada de fármacos orales destinados a tratar enfermedades locales en el tracto gastrointestinal, puesto que se puede desarrollar un sistema de administración de fármacos orales poliméricos mucoadhesivos de manera precisa para enfocarse en una región específica del tracto gastrointestinal, como el estómago, el intestino delgado, el intestino linfático y el colon (Kumar, 2022).

Las principales ventajas de desarrollar mucoadhesivos dirigidos a una región en específico del tracto gastrointestinal es que permite una mayor absorción, una mayor concentración del fármaco y un tratamiento localizado. Sin embargo, el diseño de la administración

localizada depende de diversos factores, como el pH, la longitud y la superficie de la región, y la actividad enzimática (Kumar, 2022).

Los mucoadhesivos con mayor preferencia son los parches intestinales o los hidrogeles.

Se están desarrollando parches intestinales para la administración oral de fármacos que protegen el fármaco de la degradación y se colocan cerca del epitelio de absorción. Se ha desarrollado un parche mucoadhesivo que contienen una matriz polimérica y calcitonina de salmón el cual logro adherirse al intestino delgado de cerdos y ratas, liberando calcitonina y esta fue detectable a nivel sistémico, otro parámetro que puede ser utilizado para los parches mucoadhesivo es la iontoforesis que interrumpe las uniones estrechas intestinales y facilitan el transporte de fármacos paracelulares (Drucker, 2020).

Por otro lado, se han explorado varias formulaciones de hidrogel para mejorar la absorción de péptidos en el intestino delgado y grueso, los cuales contienen agua, un polímero reticulado y proteínas, y que pueden tener polímeros mucoadhesivos. Su objetivo es permitir una retención prolongada y resistir la degradación enzimática (Drucker, 2020).

Aunque la tecnología sigue avanzando, aún no se han realizado pruebas clínicas para los parches intestinales ni los hidrogeles para la administración de péptidos (Drucker, 2020).

Los agentes mucolíticos a diferencia de los mucoadhesivos no están limitados al recambio constante de la mucosidad intestinal, ya que estos agentes generan una degradación de esta mucosa que funge como barrera para que el péptido pueda llegar a las células epiteliales.

Estudios *in vitro* han demostrado que los mucolíticos pueden generar un daño agudo en las mucosas intestinales, sin embargo, el daño fue reversible, lo que implica que dichos agentes con la combinación óptima pueden ofrecer potencialización de los péptidos administrados y una menor toxicidad para el tracto gastrointestinal (Takatsuka, 2006).

4.1.5. MICROAGUJAS

Diversas empresas, entre ellas la empresa Rani Therapeutics están trabajando en el desarrollo de cápsulas de recubrimiento entérico para administrar terapias biológicas, incluyendo péptidos. La cápsula se disuelve en el intestino delgado mediante un proceso que depende del pH, generando dióxido de carbono que infla un pequeño globo y coloca un dispositivo con microagujas junto al epitelio para inyectar la carga terapéutica en la mucosa.

La compañía ha informado de que han llevado a cabo pruebas exitosas en humanos para evaluar la seguridad de su dispositivo en cápsula (llamado RaniPill), diseñado para administrar terapias biológicas. Se ha comprobado que la cápsula es segura tanto en pacientes en ayunas como en pacientes que han comido (Drucker, 2020).

De la misma forma, se han realizado investigaciones para desarrollar un dispositivo de administración de microagujas dosificado por vía oral, llamado inyector de microagujas de despliegue luminal, que se disuelve en el intestino delgado y libera microagujas biodegradables cargadas con el producto biológico deseado, dichas microagujas penetran en la mucosa intestinal y liberan la macromolécula (Drucker, 2020).

También se ha descrito un dispositivo llamado aplicador de escala milimétrica auto orientable, que se adhiere a la mucosa gástrica y administra, mediante inyección, productos farmacéuticos (Drucker, 2020).

Con la finalidad de tener un mayor control del proceso, se han llevado a cabo investigaciones para desarrollar una técnica llamada micromotor de microagujas independientes (IMNM por sus siglas en inglés, independent microneedle motors) que presenta propiedades específicas y que son adecuadas para la administración de macromoléculas. Estos micromotores son dispositivos de pequeñas dimensiones que pueden moverse de manera autónoma o ser controlados por estímulos externos como la luz, el ultrasonido o el magnetismo (Zhang X. C., 2022).

Debido a su tamaño reducido, su capacidad de manipulación remota y su fácil integración con otras tecnologías han demostrado ser muy prometedores en campos como la biomedicina, la ingeniería ambiental o la producción industrial (Zhang X. C., 2022).

Particularmente con este método, es posible fabricar capas de agujas sobre diversos sustratos como hidrogeles, madera, plásticos y vidrio, entre otros, y se pueden crear IMNM con múltiples capas, lo que demuestra la versatilidad de este enfoque. Durante la administración oral, los IMNM se pueden encapsular en cápsulas entéricas comerciales, las cuales permanecen intactas y protegen los IMNM internos a través del estómago, liberándolos en el intestino delgado cuando se desintegran (Zhang X. C., 2022).

Una vez liberados los IMNM permiten movimientos guiados magnéticamente debido a la polaridad magnética del micromotor

utilizado, mientras que las capas de agujas logran penetrar en la mucosa intestinal y administrar el fármaco. Las capas intermedias, se sintetizan con un polímero que se disuelva rápidamente para facilitar la separación del micromotor y las capas de agujas, promoviendo la liberación sostenible de los fármacos y provocando la excreción de los micromotores (Zhang X. C., 2022).

Es importante destacar que cada estrategia para la administración oral de macromoléculas por vía gastrointestinal tiene sus propias ventajas y limitaciones, las cuales están influenciadas por la naturaleza de la barrera biológica que se intenta superar. Algunas estrategias se centran en la protección de las macromoléculas contra la degradación enzimática, mientras que otras se enfocan en aumentar su absorción a nivel intestinal. También existen estrategias que se basan en la modificación química de las macromoléculas para mejorar su estabilidad y biodisponibilidad.

La tabla 5 resume de manera concisa las estrategias principales empleadas en la administración oral de macromoléculas, subrayando que cada enfoque tiene sus propias ventajas y limitaciones, las cuales están influenciadas principalmente por la barrera biológica que se busca superar.

Tabla 7. Estrategias para la administración oral de macromoléculas (Kisser, 2017; Nielsen, 2017; Anselmo, 2019; Drucker, 2020; Cheon, 2022; Fülöpová, 2022).

Estrategia de entrega	Barrera biológica involucrada	Beneficios	Desventajas
Potenciadores de permeación	Células epiteliales intestinales	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora la biodisponibilidad • Mejora la eficacia del fármaco • Reduce la variación interindividual 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor dificultad para la formulación • Posible interacción con el fármaco • Requieren regulación y aprobación
Recubrimientos entéricos	pH	<ul style="list-style-type: none"> • Protección frente a la acidez gástrica • Liberación en el intestino • Reducción de irritación gástrica 	<ul style="list-style-type: none"> • Complejidad de la formulación • Mayor costo • Retraso en la acción del fármaco
Inhibición enzimática directa	Enzimas	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la biodisponibilidad • Reducción de la dosis requerida • Mejor control farmacocinético 	<ul style="list-style-type: none"> • Posible interacción con el fármaco • Variabilidad interindividual • Posible toxicidad

Tabla 8. Estrategias para la administración oral de macromoléculas (Kisser, 2017; Nielsen, 2017; Anselmo, 2019; Drucker, 2020; Cheon, 2022; Fülöpová, 2022) (CONTINUACIÓN).

Estrategia de entrega	Barrera biológica involucrada	Beneficios	Desventajas
Agentes mucoadhesivos y mucolíticos	Mucosidad intestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora la adhesión y retención • Mayor tiempo de contacto • Posible administración controlada 	<ul style="list-style-type: none"> • Interferencia con la ingesta de alimentos • Posible irritación local • Recambio continuo de las mucosas
Microagujas	Epitelio intestinal Mucosidad intestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Seguro en ayuno y con alimentos • Mayor control del proceso • Diversidad de base para su fabricación • Aumento en la biodisponibilidad • Penetración mejorada de la macromolécula 	<ul style="list-style-type: none"> • Requieren de una capsula entérica

4.2. ADMINISTRACIÓN SUBLINGUAL Y BUCAL

A diferencia de la vía oral, la administración de fármacos por vía sublingual y bucal es una alternativa eficaz y rápida. Estas vías permiten una absorción directa en la circulación sistémica y son útiles para medicamentos que experimentan degradación gastrointestinal, y para pacientes con dificultades para tragar. Las formas de dosificación incluyen tabletas, obleas, parches, aerosoles, gotas y geles. Sin embargo, las formas de dosificación convencionales pueden ser afectadas por factores fisiológicos, lo que puede disminuir la absorción del fármaco (Hua, 2019).

Entre las principales desventajas que tiene la administración sublingual y bucal son la barrera de la mucosa bucal que puede limitar la permeabilidad de ciertos fármacos, la interferencia de la saliva con la capacidad de diluir la concentración y el ambiente variable en la cavidad oral. La permeabilidad de la mucosa bucal es generalmente más baja que la de la monocapa mucosa gastrointestinal (Wanasathop, 2021).

La biodisponibilidad, estabilidad, eficacia y seguridad del producto biológico pueden verse afectados por los siguientes parámetros fisiológicos (Hua, 2019).

- **Tiempo de residencia de la formulación:** La absorción por esta vía depende del tiempo que permanezcan en estas áreas, lo cual puede variar según la formulación y el paciente. En dichas presentaciones se incluyen tabletas, películas, obleas y aerosoles, por las diferentes necesidades de disolución antes de su absorción. Es importante que los pacientes eviten actividades como comer, beber, masticar o tragar durante la absorción para evitar disminuir la eficacia del fármaco.

- **Absorción del fármaco:** Para lograr una buena absorción del fármaco, es necesario que tenga propiedades hidrofílicas y lipofílicas equilibradas, es decir, que sea soluble tanto en fluidos bucales acuosos como en lípidos para atravesar la membrana epitelial por difusión pasiva. Esta vía es más adecuada para fármacos con peso molecular bajo o medio. Las encías o membranas mucosas con lesiones o inflamación pueden afectar la absorción del fármaco.
- **pH de la saliva:** La absorción eficaz de los fármacos depende de su forma no ionizada, que aumenta su liposolubilidad y su capacidad para difundirse a través de la membrana epitelial. El pH de la saliva es importante y puede afectar el estado de ionización del fármaco. La absorción puede verse afectada por factores ambientales y personales, por lo que la difusión transcelular es el mecanismo de absorción más común, dependiendo de la liposolubilidad del fármaco. La vía paracelular se favorece para moléculas hidrófilas o ionizadas.
- **Flujo de saliva:** La cantidad de saliva presente en la boca puede influir en la absorción de medicamentos, ya que puede afectar la tasa de desintegración y disolución de la formulación. Una boca seca puede disminuir la absorción del fármaco, mientras que una cantidad excesiva de saliva puede hacer que el fármaco se trague antes de ser absorbido. El flujo de saliva puede variar según la edad, los medicamentos y las condiciones médicas.

Sin embargo, para superar dichas barreras se pueden utilizar estrategias similares a la administración oral, como son los potenciadores de la penetración y formulaciones mucoadhesivos (Wanasathop, 2021).

4.2.1. NANOPARTÍCULAS

Adicionalmente, se han estudiado sistemas de nanopartículas (NP) añadidos a diversas formas convencionales como geles, aerosoles, tabletas y parches. Estas formulaciones han demostrado la mejora de la permeabilidad a través del epitelio, la modificación de la cinética de liberación, el incremento la solubilidad y la protección de la degradación. De tal forma que aumentan la biodisponibilidad para su absorción sistémica (Hua, 2019).

En las formulaciones de los sistemas con nanopartículas, se deben considerar (Hua, 2019):

- **Propiedades fisicoquímicas:** tamaño, carga, composición y propiedades superficiales, siendo el tamaño óptimo entre 100 y 300 nm.
- **La composición química,** incluyendo la estructura, ya que cada material puede brindar distintas capacidades de mucoadhesión, bioadhesión, penetración en la mucosidad, liberación y deformabilidad. Además de que el producto biológico a administrar sea compatible con la base.

La gran ventaja que presenta la mucosa sublingual es que se caracteriza por tener un epitelio delgado y fácilmente accesible, por lo que es posible administrar el producto biológico sin necesidad de agujas, lo que la hace más cómoda (Monge, 2022).

4.3. ADMINISTRACIÓN INTRANASAL

La cavidad nasal cumple diversas funciones como la respiración, olfato, protección del aire respirado, eliminación de partículas y modificación del flujo de aire. Anatómicamente se encuentra entre la

base del cráneo y el techo de la boca, siendo sostenida por la placa cribosa del hueso etmoides que separa las cavidades nasal y craneal (Alabsi, 2022).

Las superficies de las membranas mucosas nasales, al igual que las del intestino y la bucales, tienen la capacidad de restringir lo que llega a las células de absorción y, por ende, lo que se absorbe en la circulación sistémica. Es por ello, que es necesario que ocurra un proceso de transporte biológico a través de las capas epiteliales y de la mucosa para permitir la absorción sistémica (Anselmo, 2019).

La eficacia de la administración nasal se ve limitada principalmente por la escasa área de superficie disponible para la administración, lo que a su vez limita la dosificación y la absorción, afectando su eficacia terapéutica. Otras características que influyen en la eficacia son las propiedades estructurales y superficiales de las biomoléculas administradas, tales como su tamaño, lipofilicidad y grado de ionización (Alabsi, 2022).

Al igual que en las vías de administración descritas anteriormente, la elección de la forma adecuada de dosificación de la biomolécula se basa en la naturaleza fisicoquímica de las moléculas del fármaco, el objetivo terapéutico, el cumplimiento del paciente y las cuestiones de comercialización. En términos generales, las formulaciones para la administración de medicamentos se dividen en líquidas, semisólidas y en polvo (Alabsi, 2022).

- **Formulaciones líquidas:** Las formulaciones líquidas nasales, como soluciones acuosas, suspensiones o emulsiones, son las más comunes debido a su capacidad para humectar y prevenir la sequedad de la mucosa nasal. A pesar de ser administradas en

pequeñas dosis y tener dispositivos de aplicación variados, tienen inconvenientes como la contaminación microbiana, la inestabilidad química del fármaco, la presencia de conservantes irritantes y la dificultad de mantener la estabilidad de los fármacos de proteínas y péptidos en el medio acuoso.

- **Formulaciones semisólidas:** Las formulaciones semisólidas nasales, como geles sensibles al calor, pH o iones y ungüentos, aumentan el tiempo de permanencia del fármaco en la cavidad nasal. Los geles termosensibles, sensibles al pH y sensibles a los iones forman una estructura tridimensional en la cavidad nasal. Sin embargo, estas formulaciones pueden causar obstrucción nasal y reducir la capacidad de esparcimiento.
- **Polvos:** Las formulaciones intranasales en polvo seco son una alternativa a las formas líquidas debido a la estabilidad del fármaco y el tiempo prolongado de residencia en la cavidad nasal. Se utilizan excipientes para lograr dosis mayores de medicamentos poco solubles en agua. Las técnicas de fabricación incluyen evaporación de solventes, evaporación de solventes de emulsificación, secado por congelación, secado por aspersión y secado por congelación por aspersión.

4.4. ADMINISTRACIÓN POR INHALACIÓN

La vía por inhalación se ha investigado como una opción para la entrega de proteínas y péptidos debido a la extensa superficie y vascularización de los pulmones que permite una absorción rápida en el sistema. Al igual que otras rutas, la inhalación no es invasiva y ofrece beneficios como la comodidad del paciente y la autoadministración. Además, los métodos de inhalación pueden aprovechar los

nebulizadores ya existentes o dispositivos de inhalación específicos (Anselmo, 2019).

Esta vía proporciona una absorción rápida y niveles sanguíneos generalmente superiores a otras vías de administración no invasivas. Aunque esta regla se aplica principalmente a moléculas pequeñas, también puede ser apropiada para la administración de productos biológicos con fines de tratamiento tanto local como sistémico (Fröhlich, 2021).

Sin embargo, la anatomía del aparato respiratorio dificulta las formas de administración de los preparados inhalados, debido a que uno de los mayores obstáculos que presenta es la deposición según el tamaño de partícula.

A continuación, se presenta la tabla 6 que describe la deposición de partículas durante la administración por vía inhalada. La tabla muestra la distribución de partículas en diferentes regiones del tracto respiratorio, destacando las características de tamaño y velocidad de las partículas, así como la eficiencia de deposición en cada región. Esta información es relevante para comprender cómo las partículas inhaladas se depositan en el sistema respiratorio y cómo esto puede afectar la eficacia y el perfil de acción de los medicamentos administrados por esta vía.

Tabla 9. Región de deposición de las partículas según su tamaño (Fröhlich, 2021).

Tamaño de partícula	Región fisiológica
>30 μm	Fosas nasales, faringe y laringe
20 - 30 μm	Tráquea
10 - 20 μm	Bronquios y bronquiolos
3 - 10 μm	Bronquiolos terminales
<3 μm	Conductos alveolares

Además del tamaño de partícula, los productos biológicos deben alcanzar las células diana, por lo que deben atravesar la capa de moco bronquial o surfactante alveolar y el líquido que cubre la superficie del pulmón, generalmente llamado líquido de revestimiento alveolar. Siendo la capa de moco una barrera difícil de superar debido a que posee de 5 a 55 μm de espesor, por lo que se debe considerar la difusión a través de mucosa, así como las estrategias para superar el recambio y eliminación del moco (Fröhlich, 2021).

Por otro lado, se deben evitar los macrófagos alveolares que fagocitaran los productos biológicos antes de que puedan llegar a la circulación sistémica, que es favorecida por la presencia de la inmunoglobulina G (IgG) y por el surfactante pulmonar, acelerando la eliminación de las macromoléculas (Anselmo, 2019).

En general, los productos biológicos inhalados se presentan como suspensiones líquidas de proteínas o péptidos sin modificar, y la forma en que se entregan depende principalmente de la deposición de las gotitas del aerosol. No obstante, existen posibilidades para mejorar la administración de estos productos en los pulmones, a través de modificaciones que se dirigen a rutas específicas de captación, aumentan la permeabilidad del moco, previenen la degradación o mejoran la resistencia a la aerosolización (Fröhlich, 2021).

Actualmente, se están investigando diversos métodos para mejorar la penetración de productos biológicos a través de la barrera epitelial en los pulmones, incluyendo potenciadores químicos o de permeación, péptidos de penetración celular, y optimización de proporciones de excipientes. También se están desarrollando enfoques nebulizados y se están utilizando inhibidores de enzimas o proteasas para prevenir la digestión prematura del biológico. Áreas de

investigación adicionales pueden incluir el desarrollo de formulaciones con ligandos dirigidos o recubrimientos hidrofílicos para evitar la captación de macrófagos y mejorar las capacidades mucoadhesivas o mucopenetrantes (Anselmo, 2019).

Los excipientes comúnmente utilizados para la administración pulmonar de fármacos incluyen principalmente lípidos, en particular el 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfolina (DPPC), así como aminoácidos y azúcares, que han sido clasificados como seguros para su uso por la FDA y la Agencia de Administración de Medicamentos (FDA) (Fröhlich, 2021).

4.5. ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA

La vía de administración transdérmica se refiere a la entrega de los productos biológicos a través de la piel, presenta diversas ventajas como la administración sin dolor, la liberación sostenida, la elusión del metabolismo de primer paso y la facilidad de terminación (Anselmo, 2019).

La administración transdérmica de productos biológicos está limitada por la función natural de barrera de la piel, debido a que este órgano funge como barrera natural contra los estímulos ambientales. La piel está conformada por (Aich, 2022; Anselmo, 2019):

- **Epidermis.** Es la primera capa de la piel y contiene al estrato corneo que es la barrera más difícil para la administración transdérmica de fármacos debido a su espesor de 10-20 μm y a la presencia de corneocitos, células muertas que confieren propiedades de barrera contra intrusiones físicas y químicas. Aunque los corneocitos no están vivos y los procesos de transporte celular activo son menos susceptibles de manipulación, se reemplazan constantemente para mantener la

barrera. Además, presenta bicapas lipídicas que rodean los corneocitos y que limitan el transporte de productos biológicos debido a sus secciones hidrofílicas e hidrofóbicas.

- **Dermis.** Segunda capa de la piel y donde se produce la absorción sistémica, consta de una amplia red vascular y nerviosa, también es responsable de proporcionar resistencia mecánica a la piel. Se conecta a la dermis a través de fibras de colágeno y elastina.
- **Hipodermis.** Es la capa más profunda de la piel, está compuesta por células adiposas que almacenan grasa y desempeñan funciones clave en el cuerpo. Proporciona aislamiento térmico, protege los órganos internos y actúa como una reserva de energía en forma de grasa. De igual forma, contiene vasos sanguíneos y nervios que suministran sangre y nutrientes a la piel, además de transmitir señales sensoriales.

Estas barreras son particularmente desafiantes debido al gran tamaño de los productos biológicos (Anselmo, 2019). Tradicionalmente, en esta vía se utilizan las agujas hipodérmicas que pueden diferir en la longitud y el diámetro de la aguja, pero los problemas más comunes son el dolor y la ansiedad que surgen debido a la estimulación de los nociceptores en la dermis. La administración transdérmica de fármacos con estas agujas también se ha visto limitada debido a que muchos fármacos no pueden atravesar las capas subyacentes de la piel de manera adecuada (Aich, 2022).

Es por ello que se han investigado varias estrategias para superar la barrera de la piel sin causar dolor, dichas formas buscan que el fármaco atraviese la piel intacta por difusión (Aich, 2022).

4.5.1. PARCHES TRANSDÉRMICOS

Los parches transdérmicos se pueden definir como parches medicados capaces de administrar medicamentos directamente al torrente sanguíneo a través de la piel. Estos parches son conocidos por ser convenientes, no invasivos y flexibles en cuanto a la suspensión del tratamiento. Existen parches de diferentes tamaños y con la capacidad de contener varios ingredientes, los ingredientes activos son liberados en la circulación sistémica mediante procesos de difusión y pueden contener dosis altas de sustancias que permanecen en la piel durante un tiempo prolongado. Actualmente, se dispone de varios medicamentos en forma de parches transdérmicos (Wong, 2023).

Sin embargo, los parches tradicionales no están diseñados para liberar productos biológicos ya que las características ideales para que las moléculas penetren a través de la piel deben ser moderadamente lipofílicas con un peso molecular menor a 500 Daltons, es por ello que las macromoléculas presentan mayor dificultad para pasar a través de las capas de la piel (Bakshi, 2020).

Con la finalidad de lograr el mismo éxito con macromoléculas a través de parches transdérmicos se han desarrollado alternativas que utilizan dispositivos que abaten la barrera de la piel mediante el ultrasonido e iontoforesis. Gracias en estas tecnologías ha sido posible pensar en la administración transdérmica de moléculas grandes e hidrófilas, como los péptidos y los polisacáridos (Anselmo, 2019).

SONOFORÉISIS (ULTRASONIDO)

La administración de fármacos a través de la piel mediante ultrasonido es una técnica de administración de fármacos que muestra

potencial para ser utilizada con medicamentos de gran tamaño molecular o inestables. Al igual que los parches transdérmicos, estas alternativas son indoloras y no invasivas, además de que son una opción prometedora para la eliminación de las reacciones post-inyección al eliminar las repetidas perforaciones y la presión generada por la acumulación del bolo del producto biológico administrado (Snook, 2019).

La sonoforésis con ultrasonidos ha sido utilizada para permitir la administración transdérmica de fármacos a varias frecuencias, siendo más efectiva a frecuencias más bajas. Hidrocortisona, ácido salicílico y lidocaína son algunos de los fármacos que han sido administrados en aplicaciones clínicas mediante sonoforésis. La técnica de sonoforésis funciona mejor cuando se utilizan frecuencias bajas, es decir, inferiores a 100 kHz (Mitragotri, 2015).

Con el fin de mejorar la captación en células y tejidos se ha generado la sonoporación, que consiste en modificar temporalmente la integridad de las membranas celulares o encapsulando el fármaco en un vehículo y liberándolo con ultrasonido. La sonoporación y la liberación local pueden proporcionar altas concentraciones de fármacos en el sitio de interés y minimizar la exposición sistémica al fármaco. Además de permitir una terapia localizada mínimamente invasiva al poder enfocar el ultrasonido en los tejidos objetivo (Mitragotri, 2015).

IONTOFORESIS

La iontoforesis transdérmica emplea una corriente eléctrica débil para impulsar moléculas cargadas hacia la piel debajo de un electrodo de la misma carga, lo que puede mejorar la administración de moléculas

grandes o hidrofílicas y aumentar la adherencia del paciente al tratamiento (Bakshi, 2020).

Durante la iontoforesis se implica una corriente, generalmente, menor a 0.5 mA/cm^2 y se muestra un excelente resultado de penetración en moléculas hidrofílicas con un peso menor a 15kDa, dicha técnica emplea la electromigración para impulsar moléculas cargadas a través de la piel mediante la aplicación de corriente a través de electrodos. El flujo de la molécula de fármaco está acompañado de la electroósmosis (flujo de agua favorecido por la corriente empleada), lo que permite el transporte de fármacos hidrofílicos que de otra manera no se podrían administrar de forma pasiva (Bakshi, 2020).

A medida que aumenta el peso molecular, la electroósmosis desempeña un papel importante en la entrega de sustancias debajo del ánodo, lo que permite la administración iontoforética de macromoléculas sin importar su carga. Además, las moléculas neutras también pueden ser transportadas mediante electroósmosis utilizando la administración anódica (Bakshi, 2020).

4.5.2. MICROAGUJAS

Aunque las agujas son parte de la tecnología de los parches transdérmicos, merecen una sección aparte debido a su amplio uso en ensayos clínicos para la administración transdérmica de productos biológicos.

Las microagujas son similares a las agujas convencionales, perforan la piel para lograr la entrega sistémica de medicamentos. Sin embargo, presentan diferentes características, difieren en tamaño y composición, pero coinciden en ser lo suficientemente afiladas como

para penetrar y evitar el estrato córneo, lo que permite la absorción del fármaco (Anselmo, 2019).

Ofrecen ventajas similares a los parches estándar, como un mínimo o nulo dolor en comparación con las inyecciones convencionales, así como una incomodidad mínima. Además, los propios pacientes pueden aplicarlas, lo que mejora la adherencia al tratamiento y la comodidad del paciente (Aich, 2022).

Las técnicas de formulación y química de polímeros permiten diseñar microagujas para una administración biológica controlada y predecible. Estas microagujas pueden ser modificadas de manera específica para obtener características deseadas. Por ejemplo, mediante la selección adecuada del polímero, se puede controlar la liberación y estabilidad del fármaco. Además, el tamaño y la forma de las microagujas pueden regular la profundidad de penetración, y se pueden añadir potenciadores de permeación para mejorar la absorción del fármaco. Asimismo, es posible combinar múltiples fármacos o productos biológicos para lograr una administración sinérgica, y modificar la estructura de las microagujas (ya sea huecas o sólidas) para controlar la carga y liberación del fármaco. Estas ventajas hacen que las microagujas sean una opción muy versátil y eficaz en términos de administración biológica (Aich, 2022).

MICROAGUJAS SÓLIDAS

Las microagujas sólidas son dispositivos delgados de material sólido que se utilizan para administrar medicamentos transdérmicamente. Mejoran la biodisponibilidad al superar eficientemente las barreras de la piel.

Las microagujas sólidas utilizan el enfoque *pinchar y parchar* para administrar fármacos. En este proceso, se crean poros en la piel mediante agujas puntiagudas, lo que resulta en canales de tamaño micrométrico. Estos canales permiten la entrada del fármaco en la epidermis, donde se absorbe a través de los capilares y llega al sistema circulatorio, lo que resulta en una mejor biodisponibilidad y transporte a través de la piel. La formulación del fármaco actúa como un depósito externo que facilita la penetración del fármaco. Otra ventaja es que las microagujas sólidas se pueden fabricar utilizando diversos materiales como silicio, polímeros y metales como polivinilpirrolidona, titanio, acero inoxidable, entre otros (Aich, 2022; Aldawood, 2021).

MICROAGUJAS RECUBIERTAS

Las microagujas recubiertas siguen el principio de *abrir y empujar*. Estas microagujas están generalmente revestidas con una formulación de fármaco soluble en agua que se disuelve después de la inserción de las microagujas en la piel. Se ha realizado una amplia investigación sobre el uso de microagujas recubiertas en productos farmacéuticos, vacunas, ADN y biomoléculas. Estas microagujas recubiertas pueden fabricarse utilizando materiales como acero inoxidable, titanio y polímeros (Aich, 2022).

La eficiencia de administración del fármaco en las microagujas depende del grosor del revestimiento y del tamaño de la aguja, lo que puede resultar en una baja eficiencia. Para evitar el desperdicio de medicamentos, se han desarrollado varios métodos de recubrimiento, como inmersión, secado por chorro de gas, pulverización, atomización electrohidrodinámica (EHDA) e impresión por chorro de tinta. Estos métodos buscan resolver el problema de la pérdida de fármacos durante el proceso de recubrimiento (Aich, 2022).

MICROAGUJAS HUECAS

Las microagujas huecas siguen el principio de *empuje y flujo* y operan de manera similar a las agujas hipodérmicas, presenta un diseño que incluye un canal o núcleo vacío en el que se puede inyectar o almacenar líquido de fármaco. A diferencia de la microaguja sólida, la microaguja hueca tiene la capacidad de contener una mayor cantidad de solución de fármaco.

Entre las ventajas que presentan las microagujas huecas, sobresale la característica de poder administrar moléculas de alto peso molecular, como proteínas y oligonucleótidos, además de permitir la liberación gradual de la macromolécula. Además de su uso en administración dirigida, también son útiles en aplicaciones de monitoreo de señales y obtención de muestras de sangre y tejidos (Aldawood, 2021).

Las microagujas huecas están fabricadas con materiales como silicona, metal, polímeros, vidrio y cerámica, y su formulación y parámetros de fabricación se ajustan para lograr una liberación controlada de fármacos. Las concentraciones de fármaco influyen en la cinética de liberación, con concentraciones más altas dando lugar a perfiles explosivos y los fármacos en matriz permitiendo una liberación sostenida (Aldawood, 2021).

Este tipo de microagujas pueden modular el flujo y la presión al igual que las agujas hipodérmicas, y se pueden controlar los parámetros del proceso, como la relación de aspecto, para lograr diferentes tasas de administración (Aldawood, 2021; Aich, 2022).

Aunque las microagujas huecas han sido exitosas en vacunas e inoculaciones, han recibido menos atención que las microagujas sólidas debido a su fragilidad y la necesidad de un diseño y método de inserción más cuidadosos. Además, presentan desafíos técnicos como fugas y obstrucciones durante la inyección (Aich, 2022).

A continuación, en la tabla 7 se resumen el principio y la función de cada tipo de microaguja en la administración de medicamentos.

Tabla 10. Principales características de las microagujas (Anselmo, 2019; Aldawood, 2021; Aich, 2022).

Tipo de microaguja	Características
Sólida	Principio: <i>pinchar y parchar</i> Se crean poros en la piel que permiten la entrada del fármaco. La microaguja actúa como un depósito externo.
Recubierta	Principio: <i>abrir y empujar</i> Revestidas con formulaciones que incluyen al fármaco y son solubles, por lo que se disuelve después de la inserción.
Hueca	Principio: <i>empuje y flujo</i> Análogas a las agujas hipodérmicas, presenta un canal por el que fluye la solución que contiene al fármaco. Ideales para moléculas grandes como proteínas, además de permitir liberación gradual del fármaco.

5. NUEVOS ENFOQUES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE INSULINA

La diabetes se caracteriza por poseer una fisiopatología compleja en la que varios factores contribuyen a la insuficiente producción de insulina. Se reconoce ampliamente que esta deficiencia en la secreción de insulina se debe a la disminución en la función y cantidad de las células β del páncreas, que a su vez puede ser el resultado de una variedad de diversos procesos (Cernea, 2020).

Aunque actualmente, se emplean estrategias para disminuir la glucemia con dieta y ejercicio o medicamentos orales, la insulina es un tratamiento fundamental en el manejo de la diabetes, tanto en pacientes con DM1 como en aquellos sujetos con cualquier tipo de diabetes en etapas avanzadas de la enfermedad. Es por ello, que se considera como esencial para controlar la hiperglucemia y mantener niveles de glucosa en sangre dentro de un rango saludable (Cernea, 2020).

Sin embargo, la administración tradicional de insulina mediante inyecciones subcutáneas puede resultar incómoda y dolorosa para muchos pacientes, ya que la insulina es una hormona de origen proteico. Por esta razón, se ha buscado explorar vías alternativas que ofrezcan opciones más convenientes y cómodas para las personas con diabetes. El objetivo es brindar opciones de administración de insulina que reduzcan la carga y la incomodidad asociadas con las inyecciones subcutáneas, lo que podría mejorar la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes.

En este contexto, se han investigado diversas vías de administración alternativas, como la administración de insulina por vía oral, inhalada y transdérmica, con el objetivo de brindar opciones más

convenientes y cómodas para las personas con diabetes. Estas modalidades buscan aprovechar diferentes mecanismos de absorción y superar las limitaciones asociadas con las barreras biológicas de cada vía de administración.

La investigación en vías alternativas de administración de insulina busca proporcionar opciones más convenientes y cómodas para las personas con diabetes, aprovechando diferentes mecanismos de absorción y superando las limitaciones de las barreras biológicas. Estas opciones tienen el potencial de mejorar la calidad de vida de los pacientes y fomentar un mejor control glucémico, contribuyendo así a un manejo más efectivo de la enfermedad.

5.1. INSULINA SEMANAL

La búsqueda de insulinas de acción semanal se debe a varios factores. En primer lugar, ofrece una mayor comodidad y conveniencia para las personas con diabetes al reducir la frecuencia de las inyecciones de insulina. En lugar de administrarla diariamente, una insulina semanal permite una administración menos frecuente, lo que puede mejorar la adherencia al tratamiento.

La terapia de insulina semanal puede ser atractiva para pacientes diabéticos tipo 2 recién diagnosticados y aquellos con una respuesta disminuida a otros medicamentos para la diabetes. Al mejorar el control glucémico desde las etapas tempranas de la enfermedad, se puede preservar la función de las células β pancreáticas, lo que ralentiza la progresión de la enfermedad y las complicaciones vasculares crónicas (DiMarchi, 2021).

Es importante resaltar que para que una insulina basal semanal sea considerada efectiva desde el punto de vista clínico, debe ser tan

eficaz como la insulina basal diaria convencional y, lo más importante, no debe aumentar el riesgo de hipoglucemia al administrarse una sola inyección para cubrir 7 días de tratamiento (Nishimura, 2021).

La insulina icodec, que ha mostrado ser muy prometedora, completó exitosamente la segunda fase clínica de 26 semanas. Durante esta fase, se llevó a cabo un estudio aleatorizado en pacientes con DM2, asignándoles al azar a recibir insulina icodec una vez a la semana o insulina degludec una vez al día. En dicho estudio se realizaron mediciones de la concentración total de insulina icodec en la sangre, considerando tanto la forma libre como la forma unida a la albúmina (Philis-Tsimikas, 2023; Nishimura, 2021).

El estudio indica que la administración semanal de insulina puede mejorar el control glucémico y tener beneficios clínicos significativos. Se redujo el número de inyecciones anuales de 365 a 52, suponiendo que el paciente con diabetes sólo de administra una vez al día (Rosenstock, 2020; Nishimura, 2021).

Los pacientes que recibieron insulina semanal mostraron mejoras en los niveles promedio de glucosa, especialmente después del desayuno y el almuerzo, en comparación con aquellos que recibieron insulina diaria. Además, pasaron más tiempo dentro del rango glucémico deseado (70-140 mg/dl) en comparación con los pacientes con insulina diaria (Rosenstock, 2020).

Con el fin de lograr la insulina semanal, se desarrolló la insulina icodec con el objetivo de tener cuatro características principales (Nishimura, 2021):

- Una alta afinidad por la albúmina
- Una mayor estabilidad

- Una baja afinidad de unión al receptor de insulina (IR)
- Una alta solubilidad.

Para lograr una fuerte unión reversible a la albúmina, se introdujo un di ácido graso de icosano de 20 carbonos en la terminal de la cadena B donde se une al péptido C, además de tres sustituciones de aminoácidos tanto en la cadena A y la cadena B que fungieron para reducir la afinidad al IR (Nishimura, 2021).

Sin embargo, entre los miedos que presentan los pacientes con diabetes son los efectos adversos que pueda traer consigo la insulina semanal, que pueden resumirse en (Meece, 2018):

- *Menor flexibilidad en el ajuste de dosis:* debido a su acción prolongada, puede tener menos flexibilidad en el ajuste de dosis en comparación con la administración diaria. Esto puede dificultar los cambios frecuentes en las dosis de insulina para aquellas personas que lo requieran.
- *Limitaciones en el inicio y finalización del tratamiento:* puede tomar más tiempo para alcanzar niveles terapéuticos en comparación con las insulinas de acción más rápida, lo que requiere un período de inicio más prolongado. Del mismo modo, después de suspender su uso, puede llevar más tiempo para que los efectos de la insulina semanal se disipen por completo.

Es relevante considerar que las ventajas y desventajas de la insulina semanal pueden diferir según las necesidades individuales de cada paciente, y es recomendable tomar decisiones sobre la elección de la insulina y su pauta de administración en consulta con un profesional médico. Estas consideraciones se presentan resumidas en la tabla 8, que detalla las ventajas y desventajas de la insulina semanal.

Tabla 11. Ventajas y desventajas de la insulina semanal (Meece, 2018; Nishimura, 2021).

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> • Menos frecuencia de administración • Mayor comodidad y adherencia al tratamiento • Estabilidad en los niveles de glucosa, manteniéndolos en el rango glucémico deseado de 70 a 140 mg/dl • Menor riesgo de hiperglucemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor flexibilidad en el ajuste de dosis • Inicio y finalización retardado en comparación de administración diaria.

5.2. INSULINA TRANSDÉRMICA

En los últimos años, se ha investigado extensamente la administración transdérmica de insulina como una opción atractiva en el control de la diabetes, como alternativa a los enfoques subcutáneos convencionales. Se han desarrollado sistemas transdérmicos con el objetivo de proteger la insulina de la degradación y proporcionar una liberación sostenida y controlada del fármaco, lo cual puede ser beneficioso para los pacientes al mejorar la adherencia y los resultados glucémicos (Zhang Y. Y., 2019).

Sin embargo, uno de los desafíos de la administración transdérmica de insulina es la absorción pasiva ineficiente de la insulina a través de la piel, debido al gran peso molecular de esta proteína farmacéutica. Esta limitación técnica ha sido objeto de investigación,

con el objetivo de superarla y lograr una administración eficaz de insulina a través de la piel.

5.2.1. POTENCIADORES QUÍMICOS

La piel es una barrera natural que dificulta la absorción de ingredientes farmacéuticos activos (API) en el cuerpo, pero se considera una buena opción para la administración transdérmica debido a su amplia superficie y fácil acceso. Para lograr una administración transdérmica exitosa, es necesario que los API atraviesen el estrato córneo, la capa más externa de la piel, sin causar daños permanentes (Sugumar, 2023).

A lo largo del tiempo, se ha preferido utilizar los potenciadores químicos no invasivos para mejorar la penetración transdérmica ya que crean una interrupción temporal en la barrera de la piel, por lo que se emplean principalmente sustancias como líquidos iónicos (IL), nanopartículas (NP), dimetilsulfóxido (DMSO), ácidos grasos, tales como: ácido linoleico, ácido oleico y ácido linolénico; cada uno con funciones específicas (Sugumar, 2023; Harjoh, 2020).

LÍQUIDOS IÓNICOS

Los líquidos iónicos han despertado un gran interés en la industria farmacéutica debido a varias ventajas destacadas en comparación con los solventes orgánicos tradicionales. Estas ventajas incluyen propiedades ajustables como baja volatilidad, hidrofobicidad, conductividad, capacidad de solvatación de compuestos orgánicos e inorgánicos, así como alta estabilidad térmica y química (Zhang Y. Y., 2019).

Por lo que se han considerado como una opción para abordar desafíos relacionados con la baja solubilidad y permeabilidad de los tratamientos, mejorando así la biodisponibilidad y estabilidad de los fármacos (Zhang Y. Y., 2019).

Para la administración de la insulina, se ha encontrado que el ácido geránico (CAGE), feromona de algunos animales que se ha desarrollado como un nuevo antiséptico biocompatible, aumenta la permeabilidad de la insulina a través de la piel al extraer lípidos del estrato córneo sin afectar la función de la insulina (Zhang Y. Y., 2019; Sugumar, 2023).

Se ha notado que la relación entre el catión y el anión en el desarrollo de los iones líquidos tiene un impacto en la penetración de la insulina en la piel. Se ha observado que una relación de 1:2 y 1:4 entre bicarbonato de colina y ácido geránico aumenta la permeabilidad de la insulina, posiblemente debido al exceso de ácido geránico (Sugumar, 2023).

Es importante tener en cuenta que la resistencia eléctrica de la piel impide que las moléculas cargadas atraviesen la barrera cutánea. Para facilitar la penetración de la insulina a través de la piel, es necesario reducir la resistencia eléctrica mediante un pretratamiento con tripsina. Este proceso permite que la insulina pueda atravesar la piel al alterar los corneocitos, que son células llenas de queratina, y modificar la bicapa lipídica, lo que disminuye la resistencia y facilita la entrada de la insulina a través de la barrera cutánea (Sugumar, 2023).

NANOPARTÍCULAS

Las nanopartículas (NP) han despertado un gran interés en la biomedicina debido a sus propiedades únicas y versátiles en la

administración de fármacos, detección de proteínas, administración de genes y purificación de ADN. Estas partículas son biocompatibles y pueden tener origen natural o ser sintéticamente producidas. Tienen un tamaño que generalmente oscila entre 1 y 1000 nm, pero se prefieren las que están en el rango de 5 a 100 nm. Las NP se utilizan para mejorar la permeabilidad y la biodisponibilidad de los medicamentos (Sugumar, 2023).

Aunque hasta ahora solo se han realizado estudios en animales, esto no descarta la posibilidad de desarrollar en el futuro una forma de administración transdérmica de insulina utilizando nanopartículas. Varios estudios han explorado esta posibilidad y se han obtenido resultados prometedores, entre ellos se puede describir (Sugumar, 2023):

- Ratas tratadas con parche bifásico: Se ha estudiado el efecto de una vesícula lipídica bifásica encapsulada en insulina y su administración mediante parches. Los resultados mostraron que la dosis de insulina en los parches se relacionaba directamente con la disminución de la glucosa en sangre, siendo mayor la respuesta a medida que aumentaba la concentración de insulina. Además, se observó un aumento constante de la insulina en los ganglios linfáticos inguinales, lo que indica una distribución efectiva del medicamento.
- Complejo de insulina basado en nanovarillas de oro: La administración de insulina utilizando nanovarillas de oro y luz infrarroja cercana (NIR) ha demostrado una alta permeabilidad en ratas. Las nanovarillas de oro absorben la radiación NIR y generan calor, lo que ayuda a romper la capa externa de la piel y facilita la absorción de la insulina.

- Nanopartículas con carbonato de calcio (CaCO_3): Se encapsuló de insulina en nanopartículas de CaCO_3 (nanoinsulina) para su administración transdérmica. Se observaron reducciones significativas en los niveles de glucosa en sangre en ratones tratados con nanoinsulina, pero con un inicio más lento en comparación con la insulina administrada por vía subcutánea. Sin embargo, no se encontró evidencia de agregación o desnaturalización de la insulina con este método.

Aunque las nanopartículas de insulina para la vía transdérmica aún siguen en estudios, su administración ofrece varias ventajas que incluyen desde una reducción en los niveles de glucosa en sangre, una absorción de insulina más lenta pero efectiva (minimizando los riesgos de hipoglucemia), y la ausencia de agregación o desnaturalización de la insulina.

Las ventajas mencionadas anteriormente indican el potencial de las nanopartículas de insulina transdérmica como una alternativa prometedora para el tratamiento de la diabetes.

ÁCIDOS GRASOS

Los ácidos grasos actúan al interactuar con los lípidos de la piel, alterando su estructura y facilitando el paso de la insulina a través de las capas cutáneas. Además de su efecto potenciador, se ha demostrado que el ácido oleico y el ácido linoleico tienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, lo que puede contribuir a mejorar la tolerabilidad y la respuesta inflamatoria asociada con la administración transdérmica de insulina.

La presencia de enlaces dobles en los ácidos grasos, especialmente en configuración *cis*, se considera importante para su efecto potenciador. Estos enlaces introducen "torceduras" en la estructura de los ácidos grasos, lo que resulta en la fluidificación de los arreglos lamelares de los lípidos en el estrato córneo de la piel. Esto a su vez permite una mayor facilidad de difusión de la insulina a través de la barrera cutánea (Harjoh, 2020).

Se ha observado que los ácidos grasos pueden actuar como barreras hidrofóbicas en la piel, lo que evita la pérdida de agua y aumenta la hidratación de la capa córnea. Además, se ha propuesto que los ácidos grasos pueden modificar la estructura de la queratina en los corneocitos, lo que facilita aún más la penetración de la insulina (Harjoh, 2020).

Es importante destacar que la eficacia de los ácidos grasos como potenciadores de la insulina transdérmica puede depender de su estructura química y concentración. Algunos estudios han demostrado que ciertos ácidos grasos, como el ácido linolénico, pueden tener un efecto limitado en la permeabilidad de la piel y la absorción de la insulina (Harjoh, 2020).

En resumen, los ácidos grasos, especialmente el ácido oleico y el ácido linoleico, han mostrado potencial como potenciadores de la insulina en la administración transdérmica. Sin embargo, se requiere más investigación para comprender completamente los mecanismos involucrados y optimizar su uso como potenciadores de la insulina en este contexto.

Estos potenciadores químicos son compuestos diseñados para mejorar la penetración de la insulina a través de la piel, brindando una alternativa a las inyecciones tradicionales.

Sin embargo, es importante considerar tanto los beneficios como las limitaciones de esta técnica. La tabla 9 proporciona una visión general de los aspectos positivos, así como las posibles desventajas que presentan actualmente.

Tabla 12. Ventajas y desventajas de potenciadores químicos en la administración de insulina por vía transdérmica (Zhang Y. Y., 2019; Harjoh, 2020; Sugumar, 2023).

Potenciador químico	Ventajas	Desventajas
Líquidas iónicas	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta la permeabilidad de la insulina • Manipulación de propiedades fisicoquímicas como: <ul style="list-style-type: none"> ○ Volatilidad ○ Hidrofobicidad ○ Conductividad ○ Capacidad de solvatación ○ Estabilidad química y térmica 	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere pretratamientos en la piel

Tabla 13. Ventajas y desventajas de potenciadores químicos en la administración de insulina por vía transdérmica (Zhang Y. Y., 2019; Harjoh, 2020; Sugumar, 2023) (CONTINUACIÓN).

Potenciador químico	Ventajas	Desventajas
Nanopartículas	<ul style="list-style-type: none"> • Biocompatibles (origen natural o sintéticas) • Mejoran permeabilidad • Mejoran biodisponibilidad • En estudios <i>in vivo</i> presentan efecto hipoglucemiante • Ausencia de agregación o desnaturalización 	<ul style="list-style-type: none"> • Sólo existen estudios en animales
Ácidos grasos	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentan la permeabilidad y facilitar la absorción • Impide la pérdida de agua, por fungir como barrera hidrofóbica. • Facilitan la difusión de insulina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se requieren mayor número de investigaciones para comprender su mecanismo involucrado, así como su optimización del uso.

5.2.2. IONTOFORESIS

La administración de insulina por vía transdérmica utilizando iontoforesis es un enfoque de administración de insulina que utiliza corriente eléctrica para facilitar la penetración de la insulina a través de la piel. Este método busca proporcionar una alternativa a la inyección tradicional de insulina, lo que podría mejorar la comodidad y la adherencia al tratamiento para las personas con diabetes (Zhang Y. Y., 2019).

Durante la administración de insulina por iontoforesis, se aplica una corriente eléctrica a través de la piel, lo que facilita el transporte de las moléculas de insulina a través de la barrera cutánea. La insulina se administra en forma de solución y se utiliza un dispositivo eléctrico activo para aplicar la corriente eléctrica en el área de la piel donde se desea la absorción de la insulina (Islam, 2021).

La iontoforesis puede ayudar a superar la barrera lipídica de la piel y facilitar la absorción de la insulina a través de los tejidos subyacentes. Sin embargo, la administración transdérmica de insulina por iontoforesis todavía se encuentra en etapas de investigación y desarrollo. Se están realizando estudios para optimizar los parámetros de iontoforesis, como la intensidad de corriente, la duración del tratamiento y la concentración de la solución de insulina, para lograr una entrega eficaz y segura de insulina a través de la piel (Sakunpongpitiporn, 2022).

Uno de los principales desafíos de la administración transdérmica de insulina por iontoforesis es la capacidad de administrar dosis precisas y controladas de insulina. La dosificación adecuada es crucial para mantener un control óptimo de los niveles de glucosa en sangre.

Además, la comodidad y la seguridad del procedimiento también son importantes para tener en cuenta (Sakunpongpitiporn, 2022).

En resumen, la administración transdérmica de insulina por iontoforesis es un área de investigación prometedora para la entrega de insulina sin la necesidad de inyecciones.

Aunque aún se necesitan más estudios y desarrollos para su implementación clínica, esta técnica podría ofrecer una opción más conveniente y menos invasiva para las personas que requieren terapia con insulina, estas ventajas y desventajas son descritas en la tabla 10.

Tabla 14. Ventajas y desventajas de iontoforesis en la administración de insulina por vía transdérmica (Zhang Y. Y., 2019; Islam, 2021; Sakunpongpitiporn, 2022).

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> • Facilita el paso de la insulina por el estrato corneo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aún se encuentra en estudio para optimizar
<ul style="list-style-type: none"> • Flexibilidad en la ubicación de administración 	<ul style="list-style-type: none"> • Administración de dosis precisas y controladas
<ul style="list-style-type: none"> • Menor riesgos de infección en comparación con la vía subcutánea. 	<ul style="list-style-type: none"> • Necesidad de equipo de iontoforesis.

5.2.3. SONOFORÉISIS

La administración de insulina por vía transdérmica mediante sonoforéisis es un enfoque en el que se utiliza ultrasonido de baja frecuencia para mejorar la absorción de la insulina a través de la piel (Zhang Y. Y., 2019) .

Durante la administración de insulina por sonoforéisis, se aplica gel o una solución que contiene insulina sobre la piel y se utiliza un

dispositivo de ultrasonido para emitir ondas de baja frecuencia en el área de aplicación. Estas ondas generan microcavitación y cambios en la estructura de la piel, abriendo temporalmente los poros y facilitando la entrada de la insulina a través de la epidermis (Ahad, 2021).

La sonoforésis puede ayudar a superar la barrera cutánea y mejorar la absorción de la insulina, lo que puede proporcionar una alternativa a la administración tradicional de insulina por inyección. Sin embargo, es importante destacar que la sonoforésis para la administración de todavía insulina se encuentra en etapas de investigación y desarrollo (Ahad, 2021).

Es importante destacar que la sonoforésis en la administración de insulina por vía transdérmica todavía se encuentra en etapas de investigación y desarrollo. Aunque muestra promesa, se requieren más estudios y evaluaciones para establecer su eficacia y seguridad a largo plazo. A continuación, se presenta la tabla 11 que resume las ventajas y desventajas de la sonoforésis en la administración de insulina por vía transdérmica.

Tabla 15. Ventajas y desventajas de sonoforésis en la administración de insulina por vía transdérmica (Zhang Y. Y., 2019; Ahad, 2021).

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> • Por onda se genera microcavitación y por ende cambios en la estructura de la piel que favorece el paso de la insulina • Abre temporalmente poros • Rápida absorción 	<ul style="list-style-type: none"> • Se encuentra en etapas de investigación. • Necesidad de equipo de sonoforésis

5.2.4. MICROAGUJAS

En los últimos años, las técnicas de microagujas han surgido como una alternativa para la administración transdérmica de proteínas, como la insulina. Estas agujas de tamaño microscópico permiten atravesar el estrato córneo de forma indolora y alcanzar las capas epidérmicas y dérmicas para liberar el fármaco.

En el apartado 4.5.2. microagujas transdérmicas, se han descrito los tipos de agujas que actualmente se emplean, sin embargo, se han comenzado a desarrollar microagujas biosensibles que pueden responder a los niveles de glucosa en el cuerpo, lo que permite una administración de insulina a pedido. Estas microagujas son capaces de detectar los niveles fisiológicos de glucosa y liberar la insulina, que proporciona un enfoque más preciso y controlado para el tratamiento de la diabetes (Zhang Y. Y., 2019).

MICROAGUJAS SÓLIDAS

Se debe recordar que las microagujas sólidas utilizan el método "pinchar y parchar" para administrar fármacos. Estas agujas crean poros en la piel, permitiendo que el fármaco se absorba a través de los capilares y se distribuya en el sistema circulatorio. (Waghule, 2019) La primera generación de administración de insulina asistida por microagujas han demostrado la efectividad de esta técnica para administrar insulina a través de la piel. Por ejemplo (Zhang Y. Y., 2019):

- Reducción significativa de los niveles de glucosa en sangre utilizando microagujas de metal sólido en ratas diabéticas.

- El uso de rodillos de microagujas de acero inoxidable de diferentes longitudes ha demostrado una rápida reducción de los niveles de glucosa en sangre.
- Combinaciones de microagujas e iontoforesis mejora la administración transdérmica de insulina.

En cuanto a la dosis de insulina administrada, se han realizado modificaciones en las microagujas sólidas mediante el recubrimiento de cargas útiles directamente sobre su superficie, logrando concentraciones máximas de insulina mediante microagujas en forma de cohete.

MICROAGUJAS RECUBIERTAS

Las microagujas recubiertas son dispositivos utilizados para la administración de insulina de manera transdérmica. Estas microagujas están recubiertas con una capa que contiene insulina y se insertan en la piel para liberar gradualmente la hormona. El recubrimiento actúa como un depósito que libera la insulina de manera controlada y permite que se absorba a través de la piel (Waghule, 2019).

La liberación controlada de insulina a través de las microagujas recubiertas puede ayudar a mantener niveles estables de glucosa en la sangre durante un período prolongado (Hong, 2022).

Las microagujas recubiertas para la administración de insulina han sido objeto de investigación y se han realizado estudios preclínicos y clínicos para evaluar su eficacia y seguridad. Estos estudios han mostrado resultados prometedores en términos de control glucémico y aceptación por parte de los pacientes (Hong, 2022).

Es importante tener en cuenta que la tecnología de las microagujas recubiertas para la administración de insulina aún se encuentra en desarrollo y no está ampliamente disponible en el mercado. Sin embargo, se considera una opción prometedora para mejorar la experiencia de administración de insulina en personas con diabetes (Waghule, 2019).

MICROAGUJAS HUECAS

Las microagujas huecas han surgido como una alternativa prometedora en la administración transdérmica de insulina. Estos dispositivos están diseñados con una estructura diminuta y presentan un canal interno que permite la entrega precisa y controlada de la insulina en la piel. A diferencia de las agujas convencionales, las microagujas huecas tienen la ventaja de ofrecer una administración más eficiente y potencialmente menos dolorosa de la insulina (Aich, 2022).

La precisión y control proporcionados por las microagujas huecas permiten una administración más precisa de la dosis de insulina, lo que puede ser especialmente beneficioso para las personas que requieren dosis personalizadas o ajustes frecuentes en su régimen de insulina. Además, el tamaño reducido de estas microagujas puede resultar en una menor incomodidad durante la administración, ya que su diseño minimiza la estimulación de los nervios cutáneos y la cantidad de tejido dañado (Zhang Y. Y., 2019; Aich, 2022).

Los estudios han demostrado la eficacia de las microagujas huecas en la administración de insulina. Se ha observado una reducción significativa de los niveles de glucosa en ratas diabéticas y se han realizado ensayos clínicos en humanos para evaluar la seguridad y la

eficacia de estas microagujas en la administración de insulina (Zhang Y. Y., 2019).

MICROAGUJAS BIOSENSIBLES

Las microagujas biosensibles a glucosa son dispositivos que combinan la función de monitorización de glucosa y la liberación de insulina de manera integrada. Estas microagujas están diseñadas para detectar los niveles de glucosa en el organismo y liberar automáticamente la cantidad adecuada de insulina en respuesta a esos niveles (Zhang Y. Y., 2019).

La principal ventaja de las microagujas biosensibles a glucosa radica en su capacidad para ajustar automáticamente la liberación de insulina de acuerdo con los niveles de glucosa detectados. Esto significa que el paciente no tiene que realizar mediciones de glucosa independientes o administrar manualmente la insulina en función de los resultados. En cambio, el dispositivo se encarga de todo el proceso de manera autónoma y en tiempo real (Zhang Y. Y., 2019; Hong, 2022).

El principio básico detrás de las microagujas biosensibles a la glucosa es utilizar sensores incorporados en las agujas para medir los niveles de glucosa en tiempo real. Estos sensores pueden estar basados en diferentes tecnologías, como la electroquímica o la óptica, y están diseñados para ser selectivos y altamente sensibles a la glucosa (Zhang Y. Y., 2019).

Cuando los sensores detectan un aumento en los niveles de glucosa por encima de un umbral predefinido, las microagujas biosensibles liberan automáticamente la cantidad adecuada de insulina.

Esto permite una administración precisa y ajustada de insulina según las necesidades metabólicas del paciente en tiempo real (Hong, 2022).

El objetivo de las microagujas biosensibles a la glucosa es lograr un control óptimo de los niveles de glucosa en personas con diabetes, evitando la hiperglucemia y la hipoglucemia. Al proporcionar una liberación de insulina basada en la demanda glucémica, se busca mejorar el control glucémico y reducir la carga de autogestión para los pacientes (Hong, 2022).

Las microagujas biosensibles a glucosa son una prometedora área de investigación en el campo de la diabetes. Aunque aún están en desarrollo y requieren más investigaciones y estudios clínicos, se espera que en el futuro puedan mejorar la terapia de insulina. Estas microagujas integran la monitorización y la administración de insulina en un solo dispositivo, lo que simplifica el manejo de la diabetes. Proporcionan una respuesta inmediata y precisa a los cambios en los niveles de glucosa, ayudando a mantenerlos dentro de un rango objetivo y reduciendo el riesgo de complicaciones. Con avances adicionales en la investigación y estudios clínicos, se espera que las microagujas biosensibles a glucosa se conviertan en una opción efectiva y mejoren la calidad de vida de las personas con diabetes (Zhang Y. Y., 2019).

La tabla 12 ofrece un resumen de las ventajas y desventajas de las microagujas en la administración de medicamentos, brindando una visión general de las características de este método de entrega.

Tabla 16. Ventajas y desventajas de microagujas en la administración de insulina por vía transdérmica (Zhang Y. Y., 2019; Waghule, 2019; Aich, 2022; Hong, 2022).

Potenciador químico	Ventajas	Desventajas
Sólidas	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la glucosa en sangre • Rápida reducción de glucemia • En combinación con iontoforesis 	<ul style="list-style-type: none"> • En etapas de investigación
Recubiertas	<ul style="list-style-type: none"> • Liberación controlada de insulina • Menor riesgo de hipoglucemia • Resultados prometedores en términos de control glucémico 	<ul style="list-style-type: none"> • En etapas de investigación
Huecas	<ul style="list-style-type: none"> • Entrega precisa y controlada de la insulina. • Reducción significativa de niveles de glucosa en ratas diabéticas. 	<ul style="list-style-type: none"> • En etapas de investigación.

Tabla 17. Ventajas y desventajas de microagujas en la administración de insulina por vía transdérmica (Zhang Y. Y., 2019; Waghule, 2019; Aich, 2022; Hong, 2022) (CONTINUACIÓN).

Potenciador químico	Ventajas	Desventajas
Biosensibles	<ul style="list-style-type: none"> • Equipo médico que combina la función de monitorizar la glucosa y la liberación de insulina • Administración precisa y ajustada de insulina • Menor riesgo de picos hiperglucémicos e hipoglucémicos. • Reducción de carga de gestión por parte de los pacientes. • Ideal para pacientes con DM1 	<ul style="list-style-type: none"> • En etapas de investigación.

5.3. INSULINA INHALADA

Los intentos iniciales de inhalación en este campo fueron infructuosos debido a la falta de comprensión de los requisitos necesarios para una administración eficiente y constante, así como a la falta de tecnologías capaces de cumplir con los estándares requeridos para alcanzar estos objetivos (Anderson, 2022).

En la década de 1990, se desarrollaron sistemas de administración de insulina por inhalación para abordar los desafíos de la entrega pulmonar. Estos sistemas se centraron en lograr una administración precisa y una deposición alveolar efectiva para maximizar la absorción sistémica de la dosis inhalada (Anselmo, 2019; Anderson, 2022).

En consecuencia, se han desarrollado tecnologías que simplifican la administración de productos inhalables con diámetros aerodinámicos más pequeños, con el propósito de asegurar una administración precisa. Estas tecnologías comprenden el control del flujo inspiratorio para lograr la precisión requerida, junto con instrucciones detalladas para mejorar la entrega alveolar. Esto implica la exhalación previa, seguida de una inhalación lenta del aerosol de insulina y la retención de la respiración durante un intervalo específico (Anderson, 2022).

Los avances previamente mencionados han demostrado en los últimos años la absorción en los alveolos pulmonares, lo que hace que la insulina inhalada se presente como una opción prometedora para numerosos pacientes diabéticos y algunas compañías farmacéuticas han aprovechado esta oportunidad para lanzar nuevas formas de administración de insulina.

EXUBERA ® DE PFIZER

Exubera, desarrollada por Inhale Therapeutics (más tarde conocida como Nektar Therapeutics) en el año 2006, fue la primera insulina inhalada que estuvo disponible en el mercado. Este producto se compone de dos elementos: la insulina seca por pulverización y un dispositivo médico llamado inhalador pulmonar (DrugBank, 2023; European Medicines Agency, 2006).

La insulina contenida es de acción rápida y está indicada para el mantenimiento de los pacientes que tienen DM2 que no consumían medicamentos orales, así como para los pacientes con DM1. La capacidad que sobresalió al utilizar este tipo de insulina es la disminución de los valores de la hemoglobina A1C (HbA1C), que se forma cuando la hemoglobina se une de forma irreversible a la molécula de glucosa, este parámetro sirve como indicador clave en el control y diagnóstico de la diabetes, ya que refleja el nivel de glucosa en sangre a largo plazo (Anderson, 2022; Nelson, 2019). Respecto a los niveles de glucemia, Exubera demostró superioridad en cuanto a la reducción de los niveles de glucosa en ayunas, así como la glucosa postprandial (Mehta, 2019) .

Entre los excipientes utilizados se encontraban citrato de sodio, manitol, glicina e hidróxido de sodio que, junto a la insulina, se envasaban en ampollas. El dispositivo Exubera utilizaba una cámara de retención transparente y aire comprimido para generar una nube de aerosol. Los pacientes debían inhalar lentamente para vaciar la cámara y luego contener la respiración brevemente. El aire comprimido desaglomeraba la formulación en polvo en partículas de alrededor de 3 μm de diámetro, que se inhalaban hasta que desaparecía el aerosol. El caudal inspiratorio se controlaba mediante un orificio crítico en el dispositivo (Anderson, 2022).

Las características que presenta la insulina inhalada de Exubera® de Pfizer, son (Anderson, 2022):

- Insulina humana recombinante con diámetros de partículas de entre 1 y 5 nm
- Fue el primer producto de insulina que no necesitaba inyectarse

- Inhalador de polvo seco, que mejoró la estabilidad y el almacenamiento de la insulina y optimizó las características del aerosol para facilitar una adecuada dispersión, administración y absorción

Los efectos adversos no relacionados a vías respiratorias son: hipoglucemia mayoritariamente en los pacientes fumadores o con algún problema respiratorio como es el asma, dolor torácico, sequedad de boca y otitis en el caso de pacientes con DM1; el efecto secundario relacionado directamente con las vías respiratorias es la tos (Anderson, 2022).

Las ventas de Exubera no cumplieron las expectativas y como resultado, Pfizer, la compañía encargada de su comercialización, decidió devolver el producto a Nektar, la empresa que lo desarrolló originalmente. Después de esto, las otras dos grandes empresas farmacéuticas que también estaban trabajando en la insulina inhalada cancelaron sus proyectos (Mehta, 2019).

El anuncio de Pfizer sobre casos de cáncer de pulmón en pacientes que usaban Exubera tuvo un impacto negativo significativo en la imagen de la insulina inhalada. Es importante destacar que todos los pacientes afectados tenían antecedentes de tabaquismo. Debido a que el número de casos de cáncer de pulmón estaba dentro de los rangos estadísticos normales, no se pudo determinar de manera concluyente si fue Exubera en particular o la insulina inhalada en general la causa del cáncer de pulmón (Anderson, 2022).

Lamentablemente, la falta de aceptación tanto por parte de médicos como de pacientes, las ventas bajas, el tamaño incómodo del empaque y las preocupaciones acerca del posible efecto en el desarrollo de cáncer

de pulmón, llevaron a la retirada de los productos Exubera del mercado estadounidense, en el año 2007. Posteriormente, Mannkind Corporation desarrolló Afrezza, una forma de insulina monomérica inhalada que obtuvo la aprobación de la FDA en 2016 (DrugBank, 2023; Mehta, 2019).

AFFREZZA ® DE MANNKIND CORPORATION

A pesar de que otras grandes compañías farmacéuticas abandonaron el desarrollo de insulinas inhaladas, MannKind Corporation perseveró en su objetivo de ofrecer a los pacientes con diabetes una opción de tratamiento mediante la insulina inhalada. Así nació Afrezza, una forma de insulina inhalada desarrollada por MannKind Corporation. La FDA aprobó Afrezza en 2014 para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y tipo 2 en adultos (Anderson, 2022).

Afrezza se presenta en forma de polvo que contiene insulina humana recombinante regular, la cual está adsorbida en partículas compuestas por fumaril dicetopiperazina (Technosphere®) y polisorbato 80. Este tipo de insulina inhalada ofrece un inicio de acción rápido y una duración de acción más corta en comparación con la insulina inyectable. Se utiliza principalmente durante las comidas para controlar los niveles de glucosa en sangre después de comer. La rápida absorción de Afrezza se atribuye a los excipientes mencionados anteriormente. En cuanto a dosis, existen dos concentraciones disponibles: cartuchos de cuatro unidades (0,35 mg de insulina) y ocho unidades (0,7 mg de insulina) (Anderson, 2022; Angelo, 2009).

Este polvo se inhala directamente a los pulmones utilizando un inhalador especial, cuyas indicaciones son que paciente que exhale primero y luego respire profundamente a través del dispositivo, seguido

de una retención de la respiración. La tasa de flujo inspiratorio está limitada por la alta resistencia del dispositivo. Esta forma de administración permite una absorción más rápida de la insulina y evita la necesidad de inyecciones (Anderson, 2022).

El dispositivo de inhalación de Afrezza junto con las partículas primarias de Afrezza, que tienen un diámetro medio de aproximadamente 2 a 2,5 μm , y las partículas de Technosphere, que presentan alta porosidad interna y un área superficial amplia para la adsorción de la insulina, permiten que el polvo de insulina Technosphere y la insulina misma tengan el tamaño y el impulso adecuados para ser administrados en el pulmón profundo (Greene SF, 2021; Angelo, 2009).

La combinación de las propiedades fisicoquímicas y reológicas, junto con la ubicación de las partículas en los alvéolos, permite que el producto Afrezza administre eficazmente la insulina al torrente sanguíneo. Esto se refleja en un perfil farmacocinético caracterizado por un rápido aumento en la concentración de insulina en plasma, superando en velocidad a la inyección subcutánea de insulina. A pesar de que la farmacocinética en plasma es más rápida que la del análogo de insulina lispro subcutáneo de acción rápida, no se observa un efecto más rápido en la reducción de la glucosa (Anderson, 2022) (Greene SF, 2021).

Sin embargo, los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos respaldan la indicación de Afrezza como una insulina de acción rápida que se administra al inicio de las comidas, con el objetivo de mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus (Greene SF, 2021).

Entre los beneficios que ofrece la insulina Afrezza se encuentran:

- **Reducción de los niveles de HbA1C:** Al disminuir los niveles de azúcar sanguíneos, reduce los niveles de hemoglobina glucosilada, parámetro clave en el control de la diabetes.
- **Acción rápida:** Afrezza presenta un perfil farmacocinético distintivo, mostrando un rápido aumento en los niveles de insulina en el plasma que supera en velocidad a la inyección subcutánea de insulina. Esto se traduce en un inicio rápido de acción para Afrezza.
- **Riesgo mínimo de hipoglucemia tardía:** Se absorbe y se elimina del cuerpo de manera más rápida en comparación con la insulina inyectable. Esto puede reducir el riesgo de experimentar hipoglucemia tardía, que es una disminución peligrosa de los niveles de azúcar en la sangre que ocurre varias horas después de la inyección de insulina.

No obstante, se han observado efectos adversos de menor importancia en comparación con los beneficios que brinda Afrezza. Algunos de estos efectos incluyen tos e irritación de garganta, los cuales fueron más comunes en los pacientes tratados con Afrezza en comparación con los grupos de control. Sin embargo, las diferencias fueron mínimas cuando se utilizaron partículas portadoras de insulina como control, lo que sugiere que el propio portador también podría ser un factor causal (Anderson, 2022).

Aunque sigue estando disponible en los Estados Unidos, se advierte sobre su uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. Actualmente, Afrezza no ha obtenido la aprobación de Health Canada o de la Agencia Europea de Medicamentos para su comercialización en Canadá o en la Unión Europea (DrugBank, 2023).

Las insulinas inhaladas, como Afrezza, ofrecen beneficios significativos para el tratamiento de la diabetes. Estas insulinas brindan una alternativa conveniente y cómoda a la insulina inyectable, lo que puede mejorar la experiencia del paciente. Además, su acción rápida permite un mejor control de los niveles de azúcar en la sangre, especialmente después de las comidas. La flexibilidad en la administración y el menor riesgo de hipoglucemia tardía son aspectos adicionales que hacen que las insulinas inhaladas sean atractivas para algunos pacientes.

Es importante tener en cuenta que, si bien pueden presentarse efectos adversos tales como tos e irritación en las vías respiratorias altas, estos suelen ser de menor magnitud y no se comparan con los beneficios que se obtienen, además de que suelen ser transitorios y pueden mitigarse con el uso adecuado. Es fundamental seguir las indicaciones médicas y las pautas de dosificación para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos asociados con las insulinas inhaladas.

En general, las insulinas inhaladas representan una opción valiosa y prometedora para el tratamiento de la diabetes, brindando beneficios significativos y mejorando la calidad de vida de los pacientes. La tabla 13 presenta una visión general de las ventajas y desventajas de las insulinas inhaladas, resaltando los beneficios y posibles limitaciones de este método de administración de insulina.

Tabla 18. Ventajas y desventajas de la insulina inhalada. (European Medicines Agency, 2006; Anselmo, 2019; Mehta, 2019; Anderson, 2022)

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de los niveles de HbA1C • Reducción de niveles de glucemia • Rápida acción • Mayor comodidad • Mayor flexibilidad de dosificación • Único tipo de insulina que presenta distinta vía de administración a la subcutánea. 	<p><i>No relacionados a vía respiratoria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia • Dispositivo de grandes dimensiones <p><i>Relacionados a vías respiratorias</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tos • Dolor torácico • Sequedad de boca • Otitis

5.4. INSULINA ORAL

La administración de insulina por vía oral se ha convertido en un área de investigación prometedora en el campo de la diabetes ya que ofrecería una alternativa más cómoda y menos invasiva, mejorando así la calidad de vida de las personas con diabetes.

Sin embargo, hay desafíos significativos que deben superarse para lograr la administración efectiva de insulina por vía oral. Uno de los principales desafíos es la degradación de la insulina enzimática y ácida en el entorno gastrointestinal, lo que reduce su biodisponibilidad. Además, la barrera intestinal presenta una absorción limitada de

macromoléculas como la insulina, lo que dificulta su paso hacia la circulación sistémica.

Para abordar estos desafíos, se han explorado diferentes enfoques y estrategias. Se han desarrollado formulaciones de liberación controlada que protegen la insulina del entorno ácido del estómago y permiten su liberación gradual en el intestino. Además, se han investigado agentes potenciadores de permeación que ayudan a abrir temporalmente las uniones estrechas entre las células intestinales, facilitando así la absorción de la insulina. También se han utilizado tecnologías basadas en nanotecnología y vectores de transporte de péptidos para mejorar la estabilidad y la absorción de la insulina (Anselmo, 2019).

5.4.1. FORMULACIONES DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Hasta el momento, se ha observado que las cápsulas entéricas simples de insulina logran una disminución de aproximadamente el 12% en los niveles de glucosa en sangre en comparación con la administración de insulina mediante inyección subcutánea (Strachan, 2023).

Es por ello, que se han desarrollado sistemas de liberación oral de insulina que protegen la hormona del entorno ácido del estómago y permiten su liberación gradual en el intestino. Estos sistemas utilizan técnicas como recubrimientos entéricos, microcápsulas y nanopartículas para proteger la insulina y mejorar su absorción.

RECUBRIMIENTOS ENTÉRICOS

Una estrategia utilizada para proteger la insulina de las condiciones desfavorables del estómago consiste en aplicar un recubrimiento entérico, como Acryl-Eze. Este sistema de recubrimiento acrílico contiene el polímero entérico Eudragit® L10055, ampliamente aceptado en la industria farmacéutica para recubrir fármacos químicos que son estables en altas temperaturas y solventes orgánicos (Xing, 2018).

Investigaciones han demostrado que este recubrimiento entérico con Acryl-Eze puede proteger efectivamente la insulina en el estómago, permitiendo su absorción en el intestino mediante la acción de lipopéptidos. Como resultado, las micropartículas de insulina recubiertas y administradas por lipopéptidos han mostrado un efecto hipoglucemiante prolongado después de la administración oral. Estos hallazgos sugieren que estas micropartículas tienen un gran potencial para el control diario de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos, especialmente en situaciones de ingesta continua de glucosa y posiblemente otros carbohidratos (Xing, 2018).

Además, investigaciones adicionales han revelado que el grosor del recubrimiento está estrechamente relacionado con la biodisponibilidad tanto de las formas de insulina de acción rápida (Actrapid®) como de acción prolongada (Levemir®). Cuando se utilizó un recubrimiento entérico más grueso (aproximadamente 500 μm), se observó una biodisponibilidad del 48% en comparación con la inyección subcutánea para la insulina de acción rápida, y del 47% para la insulina de acción prolongada. Por otro lado, un recubrimiento entérico más delgado (aproximadamente 160 μm) se asoció con un tiempo de llegada más rápido del fármaco al torrente sanguíneo y una mayor

biodisponibilidad, alcanzando el 99% para la insulina de acción rápida y hasta un 150% para la insulina de acción prolongada (Strachan, 2023).

MICROCÁPSULAS

Las microcápsulas de insulina son estructuras en miniatura que contienen insulina en su interior. Estas cápsulas están diseñadas para proteger la insulina de la degradación en el entorno gastrointestinal y permitir su liberación controlada en el cuerpo.

Las microcápsulas de insulina son estructuras en miniatura que contienen insulina en su interior. Estas cápsulas están diseñadas para proteger la insulina de la degradación en el entorno gastrointestinal y permitir su liberación controlada en el cuerpo. Existen diferentes enfoques para fabricar microcápsulas de insulina. Uno de los métodos comunes es utilizar polímeros biocompatibles que forman una capa alrededor de la insulina, encapsulándola en el interior. Estos polímeros pueden ser biodegradables, lo que significa que se descomponen gradualmente en el cuerpo, liberando la insulina a medida que lo hacen (Sharma, 2022).

Un ejemplo de avance en el campo de las microcápsulas para la administración de insulina es el uso de microcápsulas que contienen insulina y β -glucano. Estas microcápsulas aprovechan el mecanismo de captación mediada por receptores por parte de las células fagocíticas a través de la endocitosis mediada por células macrocíticas. Además, el recubrimiento de las microcápsulas con alginato proporciona protección contra la degradación en el entorno gastrointestinal y permite una liberación controlada de insulina (Sabu, 2019).

La administración oral de estas microcápsulas de levadura cargadas de insulina recubiertas de alginato ha demostrado un efecto hipoglucémico significativo en ratas diabéticas. Estos resultados indican el potencial prometedor de las microcápsulas para la administración oral de insulina como una alternativa terapéutica en el tratamiento de la diabetes (Sabu, 2019).

Sin embargo, es importante destacar que la investigación y el desarrollo de las microcápsulas de insulina todavía están en curso. Se están realizando estudios para optimizar su diseño, mejorar la estabilidad de la insulina y evaluar su eficacia en ensayos clínicos. En el futuro, se espera que las microcápsulas de insulina desempeñen un papel importante en el tratamiento de la diabetes, ofreciendo una alternativa para la administración de insulina de manera más conveniente y efectiva.

NANOPARTÍCULAS

Las nanopartículas de insulina para administración oral son una tecnología prometedora en el campo de la administración de insulina. Estas nanopartículas están diseñadas para proteger la insulina de la degradación en el entorno gastrointestinal y mejorar su absorción en el torrente sanguíneo a través de la mucosa intestinal.

Las nanopartículas tienen el propósito de preservar la integridad de la insulina al protegerla de la degradación enzimática, además de mejorar su absorción y biodisponibilidad (Wu, 2022).

La absorción de nanopartículas de insulina a través del epitelio intestinal hacia la circulación sistémica presenta desafíos debido a la dificultad de difusión de la insulina a través de la capa de moco y la permeabilidad limitada del epitelio gastrointestinal. Para superar estos

desafíos, se ha investigado el uso del receptor de superficie celular FcRn, que desempeña un papel crucial en el transporte de anticuerpos de inmunoglobulina G de la leche materna a través de la barrera epitelial en bebés (DiMarchi, 2021; Wu, 2022).

Sorprendentemente, este receptor también se encuentra presente en adultos, lo que sugiere su potencial en la administración de fármacos. Estudios han demostrado que esta estrategia puede mejorar la absorción y biodisponibilidad de diversos fármacos peptídicos (De Marchi, 2022).

El quitosano y el ácido hialurónico son biomacromoléculas utilizadas en la preparación de nanopartículas para la administración de fármacos. Las nanopartículas basadas en quitosano pueden desintegrarse en el ambiente ácido del estómago, por lo que se aplica un recubrimiento polimérico para protegerlas. El ácido hialurónico, por su parte, es estable en ambientes ácidos y se utiliza como un agente de direccionamiento activo en sistemas de administración de fármacos contra el cáncer. La endocitosis mediada por receptores específicos, tales como la glicoproteína Cluster of Differentiation 44(CD44), receptores de crecimiento epidérmico (EGFR), receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), entre otros; es una vía efectiva para el transporte intracelular de las nanopartículas basadas en ácido hialurónico (Wu, 2022).

La prueba realizada en animales demostró que las nanopartículas conformadas con quitosano y ácido hialurónico tuvo un efecto significativo en la reducción de los niveles de glucosa en sangre, con una reducción relativa de aproximadamente 13,8%. Esto sugiere que tienen un gran potencial para la administración oral de insulina, ya que

protege la estructura de la insulina, mejora su absorción en el intestino y contribuye a una mejor regulación de la hipoglucemia

La Tabla 14 proporciona un resumen de las ventajas y desventajas de las formulaciones de liberación controlada en la administración de insulina por vía oral, destacando los beneficios y posibles desafíos asociados con este enfoque de administración de insulina.

Tabla 19. Ventajas y desventajas de formulaciones de liberación controlada en la administración de insulina por vía oral (Xing, 2018; Anselmo, 2019; Sabu, 2019; De Marchi, 2022; Wu, 2022; Strachan, 2023).

Potenciador químico	Ventajas	Desventajas
Recubrimiento entérico	<ul style="list-style-type: none"> • Protege efectivamente la insulina • Efecto hipoglucemiante controlado • Mayor biodisponibilidad • Mayor comodidad 	<ul style="list-style-type: none"> • En etapas de investigación
Microcápsulas	<ul style="list-style-type: none"> • Polímeros biodegradables • Liberación continua y prolongada • Efecto hipoglucémico demostrado en ratas 	<ul style="list-style-type: none"> • En etapas de investigación
Nanopartículas	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño para protección de la insulina en el tracto gastrointestinal • Utiliza receptores que ayudan a la recepción de la insulina 	<ul style="list-style-type: none"> • En etapas de investigación.

5.4.2. POTENCIADORES DE PERMEABILIDAD

Los potenciadores de permeación son sustancias o compuestos que se utilizan para mejorar la absorción y la permeabilidad de la insulina durante la administración oral. Estos potenciadores pueden actuar de varias maneras para superar las barreras de absorción en el tracto gastrointestinal y facilitar la entrada de la insulina al torrente sanguíneo.

Algunos de los potenciadores de permeación más comunes incluyen:

- **Sales de sales biliares:** Las sales biliares, como el ácido desoxicólico y el ácido glicólico, han demostrado mejorar la permeabilidad de la insulina a través del epitelio intestinal. Estas sales pueden alterar la estructura de las membranas celulares y mejorar la absorción de la insulina (Kim, 2018).
- **Surfactantes:** Los surfactantes, como el polisorbato 80 y el poloxámero 407, son agentes tensioactivos que pueden aumentar la solubilidad y la permeabilidad de la insulina. Estos compuestos pueden interactuar con las membranas celulares y facilitar la entrada de la insulina (Claus, 2023).
- **Aminoácidos y péptidos:** Algunos aminoácidos y péptidos, como la glicina y la arginina, han demostrado mejorar la absorción de la insulina. Estos compuestos pueden modificar la estructura de las células epiteliales y aumentar la permeabilidad de la insulina (Kamei, 2018).
- **Polímeros mucoadhesivos:** Algunos polímeros mucoadhesivos, como el carbopol y el quitosano, pueden adherirse a la capa de moco en el intestino y mejorar la retención de la insulina en la

superficie intestinal. Esto puede prolongar el tiempo de contacto y mejorar la absorción de la insulina (Cheng H. C., 2021).

Es importante destacar que los potenciadores de permeación pueden tener efectos secundarios y deben utilizarse con precaución. Se requiere más investigación para optimizar la eficacia y la seguridad de estos potenciadores en la administración oral de insulina.

La Tabla 15 presenta un resumen de las ventajas y desventajas de los potenciadores de permeación en la administración de insulina por vía oral, destacando los beneficios y posibles limitaciones asociadas con el uso de estos potenciadores para mejorar la absorción de la insulina a través del tracto gastrointestinal.

Tabla 20. Ventajas y desventajas de potenciadores de permeación en la administración de insulina por vía oral. (Kamei, 2018; Kim, 2018; Cheng H. C., 2021; Claus, 2023)

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> • Mejoran la absorción de la insulina. • Aumentan la solubilidad y permeabilidad • Algunas potenciadores poseen características mucoadhesivas que aumentan el tiempo de contacto con las células epiteliales 	<ul style="list-style-type: none"> • En etapa de investigación.

5.4.3. VECTORES

Los vectores son agentes de transporte que protegen y transportan la insulina a través del sistema digestivo, permitiendo su absorción y posterior acción hipoglucemiante. Estos vectores pueden

incluir complejos de polielectrolitos y otros sistemas de entrega diseñados para mejorar la estabilidad de la insulina, promover su absorción y facilitar su liberación en el sitio de acción. El desarrollo de vectores para la administración oral de insulina representa un área de investigación prometedora en la búsqueda de alternativas a la administración subcutánea tradicional, ofreciendo una opción más conveniente y menos invasiva para el tratamiento de la diabetes.

En las investigaciones realizadas, se ha desarrollado una estrategia para superar las barreras enzimáticas y mucosas en la administración oral de insulina. Se diseñaron complejos polielectrolitos (PEC) recubiertos con dodecilsulfato de sodio (SDS) para este propósito. En pruebas con ratas sanas, se observó que el efecto hipoglucemiante de la insulina se mantuvo durante 9 horas, y se encontró una biodisponibilidad farmacológica relativa del 5,8%. Estos resultados indican que el recubrimiento de SDS no solo actúa como un inhibidor de enzimas, sino también como un potenciador de la permeación de la insulina. Esta investigación representa un avance importante en el desarrollo de métodos eficaces para la administración oral de insulina (Liu, 2019).

De igual forma, se ha buscado mejorar la administración oral de insulina mediante el desarrollo de nanopartículas que imitan a los virus y están recubiertas con ácido fólico. Estas nanopartículas se han diseñado para superar las barreras de la mucosidad y las células intestinales (Cheng H. G., 2021).

Las nanopartículas que imitan a los virus han demostrado ser estables y liberar la insulina de manera controlada según el pH del tracto gastrointestinal. Además, sin importar la proporción de ligandos utilizada, estas nanopartículas han mostrado una excelente capacidad

para penetrar en la mucosa. La permeabilidad de las nanopartículas en diferentes partes del intestino depende tanto de la relación de ligandos como del lugar, destacando el duodeno como la zona de mayor permeabilidad. Estas nanopartículas han logrado mejorar significativamente la eficiencia de la administración oral de insulina. Estos resultados sugieren que la combinación de penetración en la mucosa y orientación activa mediante ligandos es una estrategia efectiva para aumentar la absorción de insulina por vía oral, y se recomienda optimizar la proporción de ligandos para obtener mejores resultados (Cheng H. G., 2021).

La Tabla 16 presenta una visión general de las ventajas y desventajas de los vectores utilizados en la administración de insulina por vía oral, resaltando los beneficios y posibles limitaciones de esta estrategia de entrega de insulina.

Tabla 21. Ventajas y desventajas de vectores en la administración de insulina por vía oral. (Liu, 2019; Cheng H. C., 2021)

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> • Protegen y transportan a la insulina • Abaten barreras enzimáticas y mucosas • Efecto hipoglucemiante demostrado en ratas • Orientación activa a través de ligandos endógenos. 	<ul style="list-style-type: none"> • En etapa de investigación

5.5. INSULINA POR MUCOSAS

La administración de insulina por mucosas implica la aplicación de la insulina directamente sobre las membranas mucosas del cuerpo, en lugar de realizar inyecciones subcutáneas convencionales.

Como ya se ha mencionado en los apartados de administración nasal y bucal, la administración de medicamentos por las mucosas ha sido objeto de numerosos estudios en relación con la entrega de péptidos. Esto se debe a que las membranas mucosas ofrecen un acceso relativamente fácil y una alta permeabilidad en comparación con otros tejidos del cuerpo. Como resultado, se ha investigado ampliamente el uso de la administración de la insulina a través de estas vías para facilitar la entrega eficiente de péptidos y biológicos.

5.5.1. INSULINA BUCAL

En los últimos años, se han realizado avances significativos en la administración de insulina por vía bucal a través de la mucosa. Estos avances se han centrado en superar los desafíos asociados con la degradación enzimática y la baja permeabilidad de la mucosa bucal.

Una de las estrategias prometedoras es el uso de formulaciones de insulina nanoestructuradas. Estas formulaciones se basan en la encapsulación de la insulina en nanocarriers, como nanopartículas, liposomas o polímeros, que protegen la insulina de la degradación enzimática y mejoran su absorción a través de la mucosa bucal. Los nanocarriers pueden ser diseñados para liberar la insulina de manera controlada, lo que permite una entrega sostenida y prolongada (Anselmo, 2019).

Recientes estudios han demostrado que las nanopartículas de quitosano cargadas con insulina pueden ser dispersadas en películas bucales mucoadhesivas con una eficacia de atrapamiento de hasta el 70%. Estas películas permiten una liberación controlada de la insulina y han mostrado reducir significativamente los niveles de glucosa en sangre en ratas diabéticas. Estas nanopartículas ofrecen una alternativa prometedora para la administración de insulina en el futuro (Al-Nemrawi, 2019).

La Tabla 17 resume las ventajas y desventajas de la administración de insulina por vía bucal, proporcionando una visión general de los beneficios y posibles desafíos asociados con esta modalidad de administración de insulina.

Tabla 22. Ventajas y desventajas de la administración de insulina por vía bucal (Anselmo, 2019; Al-Nemrawi, 2019).

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> • Liberación controlada de la insulina • Han demostrado la reducción de los niveles de glucemia en ratas 	<ul style="list-style-type: none"> • En etapas de investigación

5.5.2. INSULINA INTRANASAL

La insulina intranasal (IN) es una forma de administración de insulina que se aplica directamente en la cavidad nasal. En lugar de inyectarla subcutáneamente, se utiliza un dispositivo de pulverización nasal para rociar la insulina en forma líquida o en polvo en las fosas nasales. Desde allí, la insulina es absorbida a través de la mucosa nasal y entra a la circulación sanguínea (Wingrove, 2019).

Se ha descubierto que la insulina IN muestra mejoras en la regulación de los niveles de glucosa y ha demostrado tener efectos funcionales en el metabolismo, como la disminución del apetito, lo cual es beneficioso para pacientes con diabetes y obesidad. Esto podría convertirse en una estrategia efectiva para controlar la ingesta excesiva de alimentos y facilitar la pérdida de peso (Hallschmid, 2021).

Uno de los beneficios de la farmacocinética de la insulina IN es que puede ingresar rápidamente al torrente sanguíneo, evitando el paso por el sistema digestivo y, por tanto, el metabolismo de primer paso. A pesar de que este tipo de administración de insulina ha dado frutos en el control de glucemia, también ha generado respuestas favorables para un desorden denominado como resistencia a la insulina cerebral, que no es otra cosa más que la disminución de las funciones fisiológicas de la insulina en el cerebro (Scherer, 2021).

El cerebro representa el 2% de la masa total del cuerpo y utiliza alrededor del 20% de la glucosa disponible. Anteriormente se consideraba que a diferencia de los tejidos tradicionalmente sensibles a la insulina (como el tejido adiposo y el músculo esquelético) el cerebro no dependía de la acción de la insulina para la captación de glucosa mediante el transportador GLUT-4 (Milstein, 2021).

No obstante, gracias a diversos estudios, hoy se sabe que el cerebro es sensible a la insulina debido a que presenta receptores de insulina. Desde entonces, se han adquirido conocimientos que indican que las regiones cerebrales con niveles elevados de expresión de IR son aquellas reconocidas por su papel en la cognición y los comportamientos relacionados con la alimentación (Milstein, 2021).

Es por este motivo que no sorprende que las implicaciones fisiológicas de la resistencia a la insulina en el cerebro pueden presentarse como una incapacidad para la regulación del metabolismo tanto a nivel central como periférico, así como afectar el estado de ánimo y la función cognitiva (Scherer, 2021).

A pesar de que la señalización de la insulina tiene un papel limitado en la regulación de la glucosa en el sistema nervioso central, su importancia radica en el impacto en la salud metabólica cerebral, dado que hoy se sabe que la resistencia a la insulina en el cerebro conduce a disminución de los ciclos de producción de energía, tales como (Scherer, 2021; Milstein, 2021):

- **Sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS)** que se lleva a cabo en la membrana interna mitocondrial.
- **Ciclo del ácido tricarboxílico (TCA)** que de igual forma se llevan a cabo en la mitocondria (matriz mitocondrial).

La deficiencia de energía, resultado de la disminución de los ciclos energéticos, afecta principalmente a hipotálamo, hipocampo y la corteza, que sumado a una producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) resulta en una disminución de ATP, una molécula esencial para el intercambio y procesamiento de información en las células cerebrales. Estos factores son observados en la enfermedad de Alzheimer (Scherer, 2021; Milstein, 2021).

Por lo que además de los beneficios que supone a nivel metabólico, se ha observado que la insulina IN mejora la función cognitiva y el rendimiento de la memoria en un estudio donde se administró a pacientes con deterioro cognitivo leve o enfermedad de Alzheimer, suponiendo que la administración de insulina IN puede tener

un efecto positivo en la función cerebral y puede ser una opción terapéutica prometedora para mejorar la memoria y la cognición en diferentes poblaciones (Hallschmid, 2021).

Además, las recientes investigaciones sugieren que la insulina IN también puede modular la actividad neuroendocrina, los mecanismos asociados al sueño, la percepción sensorial y el estado de ánimo. Sin embargo, se requiere más investigación para comprender completamente los mecanismos subyacentes y determinar la eficacia y seguridad de la insulina IN en estos contextos específicos (Hallschmid, 2021).

La Tabla 18 presenta de manera concisa las ventajas y desventajas de la administración de insulina por vía intranasal, destacando los beneficios y posibles limitaciones asociadas con esta forma de administración de insulina.

Tabla 23. Ventajas y desventajas de la administración de insulina por vía intranasal (Wingrove, 2019; Hallschmid, 2021; Milstein, 2021; Scherer, 2021).

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> • Estrategia para controlar la ingesta excesiva de alimentos • Ingresa rápidamente al torrente sanguíneo • Posible tratamiento para Alzheimer <ul style="list-style-type: none"> ○ Mejora la función cognitiva ○ Mejora el rendimiento de la memoria ○ Posibilidad de modular actividad neuroendocrina ○ Modula mecanismo del sueño ○ Mejora la percepción sensorial ○ Mejora el estado de animo 	<ul style="list-style-type: none"> • En etapa de investigación. • Aparentemente, más beneficios a nivel de sistema nervioso central que en control sistémico de la glucemia

6. CONCLUSIONES

En conclusión, la búsqueda de vías alternas de administración de insulina tiene como objetivo mejorar la comodidad, adherencia y calidad de vida de las personas con diabetes. Las formas tradicionales de administración, como las inyecciones subcutáneas, pueden generar molestias y resistencia emocional en algunos pacientes. Por lo tanto, explorar vías alternativas busca ofrecer opciones más convenientes y menos invasivas.

A pesar de los avances en el campo farmacológico y tecnológico, el tratamiento con insulina sigue siendo complejo y exigente tanto para pacientes como profesionales de la salud. En respuesta a estos desafíos, se han explorado vías alternativas de administración, como la inhalación y la administración transdérmica. Estas opciones buscan reducir el dolor y la incomodidad de las inyecciones, mejorar la adherencia al tratamiento y personalizar la terapia según las necesidades individuales. Estas alternativas podrían ser prometedoras para superar obstáculos y mejorar la calidad de vida en el manejo de la diabetes.

Es importante tener en cuenta que la mayoría de las vías alternativas de administración de insulina se encuentran en etapa de investigación y desarrollo. Aunque algunas opciones, como la insulina inhalada, están disponibles en el mercado, otras están en fase de estudios clínicos y aún no están ampliamente disponibles. Por lo tanto, es fundamental consultar con un médico o profesional de la salud para determinar la opción más adecuada y segura para cada individuo.

7. ANEXO I

Tabla 24. Nuevos enfoques para la administración de insulina (Anselmo, 2019; Zhang Y. Y., 2019; Ahad, 2021; Cernea, 2020).

Nuevos enfoques	Estrategias empleadas	Beneficios proporcionados	Limitaciones	Estado actual
Insulina semanal	Unión reversible a la albumina	<ul style="list-style-type: none"> • Menor frecuencia de administración • Mayor comodidad de administración • Mejora la adherencia al tratamiento • Niveles de glucemia dentro de rangos normales • Menor riesgo la hipoglucemia • Reducción de niveles de HbA1C 	<ul style="list-style-type: none"> • Poca flexibilidad en ajuste de dosis • Inicio y finalización retardada 	<p>Icodec en estudios, fase clínica II aprobada.</p> <p>Vía de administración: subcutánea.</p>

Tabla 25. Nuevos enfoques para la administración de insulina (Anselmo, 2019; Zhang Y. Y., 2019; Ahad, 2021; Cernea, 2020) (CONTINUACIÓN).

Nuevos enfoques	Estrategias empleadas	Beneficios proporcionados	Limitaciones	Estado actual
Insulina transdérmica	<ul style="list-style-type: none"> • Potenciadores químicos • Iontoforesis • Sonoforésis • Microagujas 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la permeabilidad • Ausencia de agregación o desnaturalización • Es indoloro • No daña la piel • Rápida absorción • Entrega precisa y controlada • Menor riesgo de picos en los niveles de glucemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere pretratamientos en la piel • Requiere de mayor número de estudios • Requiere equipos médicos 	<p>En estudios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i></p> <p>Vía de administración: Transdérmica</p>

Tabla 26. Nuevos enfoques para la administración de insulina (Anselmo, 2019; Zhang Y. Y., 2019; Ahad, 2021; Cernea, 2020) (CONTINUACIÓN).

Nuevos enfoques	Estrategias empleadas	Beneficios proporcionados	Limitaciones	Estado actual
Insulina inhalada	Diámetros aerodinámicos entre 1 y 5 nm	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de niveles de HbA1C • Niveles de glucemia en rangos normales • Mayor comodidad • Rápida acción • Mayor flexibilidad en la dosificación 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de hipoglucemia (en pacientes con daño pulmonar) • Dispositivos de grandes dimensiones • Tos • Sequedad de boca • Dolor torácico 	<ul style="list-style-type: none"> • Exubera descontinuada • Afrezza comercializada <p>Vía de administración: Inhalada</p>

Tabla 27. Nuevos enfoques para la administración de insulina (Anselmo, 2019; Zhang Y. Y., 2019; Ahad, 2021; Cernea, 2020) (CONTINUACIÓN).

Nuevos enfoques	Estrategias empleadas	Beneficios proporcionados	Limitaciones	Estado actual
Insulina oral	<ul style="list-style-type: none"> • Formulaciones de liberación controlada • Potenciadores de permeabilidad • Vectores 	<ul style="list-style-type: none"> • Protege de manera efectiva la insulina de los parámetros fisicoquímicos gastrointestinales • Polímeros biodegradables • Liberación continua y prolongada • Mayor comodidad • Aumento de solubilidad y permeabilidad • Abatimiento de barreras enzimáticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiente información en aplicación clínica. 	<p>En estudios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i></p> <p>Vía de administración: Oral</p>

Tabla 28. Nuevos enfoques para la administración de insulina (Anselmo, 2019; Zhang Y. Y., 2019; Ahad, 2021; Cernea, 2020) (CONTINUACIÓN).

Nuevos enfoques	Estrategias empleadas	Beneficios proporcionados	Limitaciones	Estado actual
Insulina por mucosas	<ul style="list-style-type: none"> • Nanopartículas • Liposomas 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingreso rápido al sistema • Liberación controlada de la insulina en el caso de la mucosa bucal. • Nuevo campo de tratamiento para pacientes con Alzheimer en el caso de insulina IN 	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiente de información en aplicación clínica. 	<p>En estudios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i></p> <p>Vía de administración:</p> <p>Bucal</p> <p>Intranasal</p>

8. BIBLIOGRAFÍA

- Abdullah, N. A. (2015). *Characterizing the genetic risk for Type 2 diabetes in a Malaysian multi-ethnic cohort*. Obtenido de *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 32(10),: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/dme.12735>
- Ahad, A. R.-M.-J. (2021). *Delivery of Insulin via Skin Route for the Management of Diabetes Mellitus: Approaches for Breaching the Obstacles*. Obtenido de *Pharmaceutics*, 13(1): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/pharmaceutics13010100>
- Aich, K. S. (2022). *Advances in microneedle-based transdermal delivery for drugs and peptides*. Obtenido de *Drug delivery and translational research*, 12(7): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s13346-021-01056-8>
- Alabsi, W. E.-B. (2022). *Nose-to-Brain Delivery of Therapeutic Peptides as Nasal Aerosols*. Obtenido de *Pharmaceutics*, 14(9): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/pharmaceutics14091870>
- Aldawood, F. K. (2021). *A Comprehensive Review of Microneedles: Types, Materials, Processes, Characterizations and Applications*. Obtenido de *Polymers*, 13(16): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/polym13162815>
- Al-Nemrawi, N. K. (2019). *Preparation and characterization of insulin chitosan-nanoparticles loaded in buccal films*. Obtenido de *Pharmaceutical development and technology*, 24(8): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1080/10837450.2019.1619183>

- American Diabetes Association. (Marzo de 2023). *American Diabetes Association. Connecte for Life*. Obtenido de Diabetes: <https://diabetes.org/>
- Anderson, S. A.-D. (2022). *Inhaled Medicines: Past, Present, and Future*. Obtenido de *Pharmacological reviews*, 74(1): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1124/pharmrev.120.000108>
- Angelo, R. R.-B. (2009). *Technosphere insulin: defining the role of Technosphere particles at the cellular level*. Obtenido de *Journal of diabetes science and technology*, 3(3): <https://doi.org/10.1177/193229680900300320>
- Anselmo, A. G. (Enero de 2019). *Non-invasive delivery strategies for biologics*. Obtenido de *Nature reviews. Drug discovery*, 18(1): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/nrd.2018.183>
- Ayala, A. (Noviembre de 2008). *Terapia insulínica. Revisión y actualización*. Obtenido de ELSEVIER: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-terapia-insulinica-revision-actualizacion-13128906>
- Bakshi, P. V. (2020). *Iontophoretic skin delivery systems: Success and failures*. Obtenido de *International journal of pharmaceutics*, 586: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ijpharm.2020.119584>
- Blonde, L. A. (2017). *Gaps and barriers in the control of blood glucose in people with type 2 diabetes*. Obtenido de *Diabetes & vascular disease research*.: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1177/1479164116679775>

- Buitrago S., Á. y. (Marzo de 2020). *Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 — SGLT2—: Más allá del control de la glicemia*. Obtenido de Revista Colombiana de Cardiología. Insuficiencia Cardíaca en el Paciente Diabético: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-mecanismos-accion-inhibidores-cotransportador-sodio-S0120563319302220>
- Centers for Disease Control and Prevention. (Diciembre de 2022). Types of Insulin. Department of Health & Human Services, U. S. .
- Cernea, S. &. (2020). *Insulin Therapy: Future Perspectives*. Obtenido de American journal of therapeutics, 27(1): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1097/MJT.0000000000001076>
- Cheng, H. C. (2021). *Mucoadhesive versus mucopenetrating nanoparticles for oral delivery of insulin*. Obtenido de Acta biomaterialia, 135: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.actbio.2021.08.046>
- Cheng, H. G. (2021). *Design of folic acid decorated virus-mimicking nanoparticles for enhanced oral insulin delivery*. Obtenido de International journal of pharmaceutics, 596: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ijpharm.2021.120297>
- Cheon, J. J. (2022). *Gastrointestinal Permeation Enhancers for the Development of Oral Peptide Pharmaceuticals*. Obtenido de Pharmaceuticals : <https://doi.org/10.3390/ph15121585>
- Claus, V. S.-S. (2023). *Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): In vivo-proof of concept for oral delivery of insulin*

- glargine*. Obtenido de International journal of pharmaceutics, 639: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ijpharm.2023.122964>
- De Marchi, J. G. (2022). *IgG functionalized polymeric nanoparticles for oral insulin administration*. Obtenido de International journal of pharmaceutics, 622: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ijpharm.2022.121829>
 - DiMarchi, R. D. (2021). *Icodec Advances the Prospect of Once-Weekly Insulin Injection*. Obtenido de Journal of medicinal chemistry, 64(13): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1021/acs.jmedchem.1c00983>
 - Dinh, P. C. (2020). *Inhalation of lung spheroid cell secretome and exosomes promotes lung repair in pulmonary fibrosis*. Obtenido de Nature communications, 11(1): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41467-020-14344-7>
 - Drucker, D. (2020). *Advances in oral peptide therapeutics*. Obtenido de Nat Rev Drug Discov 19: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41573-019-0053-0>
 - DrugBank. (2023). *Insulina humana*. Obtenido de DrugBank online: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00030>
 - DrugBank Online. (2022). *DrugBank*. Obtenido de Database for Drug and Drug Target Info. : <https://go.drugbank.com/>
 - European Medicines Agency. (2006). *Exubera: Insulin human*. Obtenido de European Medicines Agency. Science Medicines Health:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/exuber>
a

- Figueredo, A. R. (2016). *Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y una nueva estrategia farmacológica en la diabetes mellitus tipo 2*. Obtenido de Revista Cubana de Medicina, 55(3): http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232016000300006&lng=es&tlng=es
- Food and Drug Administration . (08 de Agosto de 2015). *La FDA advierte que el uso de inhibidores de la DPP-4 para la diabetes de tipo 2 puede causar dolor articular intenso*. Obtenido de U. S. Food and Drug Administration: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-que-el-uso-de-inhibidores-de-la-dpp-4-para-la-diabetes-de-tipo-2-puede-causar-dolor#:~:text=Los%20inhibidores%20de%20la%20DPP-4%20reducen%20el%20nivel%20de,y%20mantener%20estable%20la%>
- Food and Drug Administration. (04 de Diciembre de 2015). *La FDA actualiza las etiquetas de los inhibidores del SGLT2 para la diabetes a fin de incluir advertencias sobre concentraciones de ácido demasiado altas en la sangre e infecciones graves del tracto urinario*. Obtenido de U. S. Food and Drug Administration: [fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-actualiza-las-etiquetas-de-los-inhibidores-del-sgl2-para-la-diabetes-fin-de-incluir#:~:text=Los%20pacientes%20deben%20dejar%20de,%20de%20ácidos%20sanguíneos%20denominados%20cetonas.](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-actualiza-las-etiquetas-de-los-inhibidores-del-sgl2-para-la-diabetes-fin-de-incluir#:~:text=Los%20pacientes%20deben%20dejar%20de,%20de%20ácidos%20sanguíneos%20denominados%20cetonas.)
- Fortoul van der Goes, T. I. (Noviembre-Diciembre de 2021). *A cien años de la concepción de una idea: insulina y diabetes*. Obtenido

de Revista de la Facultad de Medicina:
<https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2021.64.6.01>

- Fröhlich, E. &.-B. (2021). *Oral inhalation for delivery of proteins and peptides to the lungs*. Obtenido de European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V, 163: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ejpb.2021.04.003>
- Fülöpová, N. P. (2022). *Development and Comparison of Various Coated Hard Capsules Suitable for Enteric Administration to Small Patient Cohorts*. Obtenido de Pharmaceutics, 14(8): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/pharmaceutics14081577>
- Gaspar, M. B.-H. (2012). *Efectividad de un protocolo de tratamiento tópico con dimetilsulfóxido al 50% en el síndrome de dolor regional complejo tipo 1*. Obtenido de Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria, 36(5): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.farma.2011.10.009>
- Gobierno de México. (2021). *Diabetes en México. Conoce más de la diabetes para proteger y cuidar tu salud*. Obtenido de Hablemos de Salud. Gobierno de México.: <https://www.gob.mx/promosalud/acciones-y-programas/diabetes-en-mexico-284509>
- Gonzáles M., F. (09 de Septiembre de 2017). *Insulina. Estructura, síntesis, secreción, depuración y degradación (Revisión)*. Obtenido de Academia Biomédica Digital. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela:

https://vitae.ucv.ve/index_pdf.php?module=articulo_pdf&n=5600&rv=134

- Greene SF, N. K. (2021). *Long-Term Nonclinical Pulmonary Safety Assessment of Afrezza, a Novel Insulin Inhalation Powder*. Obtenido de Toxicologic Pathology: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1177/0192623320960>
- Hallschmid, M. (2021). *Intranasal insulin*. Obtenido de Journal of neuroendocrinology, 33(4): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/jne.12934>
- Harjoh, N. W. (2020). *Transdermal insulin delivery with microwave and fatty acids as permeation enhancers*. Obtenido de International journal of pharmaceutics, 584,: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ijpharm.2020.119416>
- Hong, Y. Y. (2022). *ransdermal Insulin Delivery and Microneedles-based Minimally Invasive Delivery Systems*. Obtenido de Current pharmaceutical design, 28(39): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.2174/1381612828666220608130056>
- Hua, S. (2019). *Advances in Nanoparticulate Drug Delivery Approaches for Sublingual and Buccal Administration*. Obtenido de Frontiers in pharmacology: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3389/fphar.2019.01328>
- INEGI. (2022). *Estadísticas a propósito del Día Mundial de la Diabetes (14 de noviembre)*. Obtenido de INEGI. Instituto Nacional de Estadística y Geografía:

<https://www.inegi.org.mx/app/saladeprensa/noticia.html?id=7746>

- Islam, M. R. (2021). *Insulin Transdermal Delivery System for Diabetes Treatment Using a Biocompatible Ionic Liquid-Based Microemulsion*. Obtenido de ACS applied materials & interfaces, 13(36): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1021/acsami.1c11533>
- J., M. (2018). *Basal Insulin Intensification in Patients with Type 2 Diabetes: A Review*. Obtenido de Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders, 9(3): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s13300-018-0395-3>
- Kamei, N. T.-M. (2018). *Hydrophobic Amino Acid Tryptophan Shows Promise as a Potential Absorption Enhancer for Oral Delivery of Biopharmaceuticals*. Obtenido de Pharmaceutics, 10(4): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/pharmaceutics10040182>
- Kim, K. S. (2018). *Immense Insulin Intestinal Uptake and Lymphatic Transport Using Bile Acid Conjugated Partially Uncapped Liposome*. Obtenido de Molecular pharmaceutics, 15(10): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00708>
- Kisser, B. M. (2017). *The Ussing Chamber Assay to Study Drug Metabolism and Transport in the Human Intestine*. Obtenido de Curr. Protoc. Pharmacol. 77: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/cpph.22>

- Kumar, R. I. (2022). *Mucoadhesive carriers for oral drug delivery*. Obtenido de Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society, 351: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.jconrel.2022.09.024>
- Liu, C. X. (2019). *Design of Virus-Mimicking Polyelectrolyte Complexes for Enhanced Oral Insulin Delivery*. Obtenido de Journal of pharmaceutical sciences, 108(10): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.xphs.2019.05.034>
- López, M. (2017). *Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2*. Obtenido de Medicina interna de México, 33(3): http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000300363&lng=es&tIng=es.
- Lv, H. T. (2020). *Intranasal insulin administration may be highly effective in improving cognitive function in mice with cognitive dysfunction by reversing brain insulin resistance*. Obtenido de Cognitive neurodynamics: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s11571-020-09571-z>
- Mathieu, C. M. (Agosto de 2021). *One hundred years of insulin therapy*. Obtenido de Nat Rev Endocrinol 17: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41574-021-00542-w>
- Mehta, R. J. (2019). *Mechanism of Action of Inhaled Insulin on Whole Body Glucose Metabolism in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus*. Obtenido de International journal of molecular sciences, 20(17): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/ijms20174230>

- Milstein, J. L. (2021). *The brain as an insulin-sensitive metabolic organ*. Obtenido de *Molecular metabolism*, 52: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.molmet.2021.101234>
- Mitragotri, S. (2015). *Healing sound: the use of ultrasound in drug delivery and other therapeutic applications*. Obtenido de *Nature reviews. Drug discovery*, 4(3): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/nrd1662>
- Monge, C. A. (2022). *Mucosal Adjuvants Delivered by a Mucoadhesive Patch for Sublingual Administration of Subunit Vaccines*. Obtenido de *International journal of molecular sciences*, 23(21): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/ijms232113440>
- Nelson, D. &. (2019). *Lehninger Principios de bioquímica. 7a Edición*. México: Ediciones Omega S.A.
- Nielsen, D. S. (2017). *Orally Absorbed Cyclic Peptides*. Obtenido de *Chemical reviews*, 117(12): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1021/acs.chemrev.6b00838>
- Nimri, R. N. (2020). *Insulin Pump Therapy*. Obtenido de *American journal of therapeutics*, 27(1): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1097/MJT.0000000000001097>
- Nishimura, E. P.-M. (2021). *Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing*. Obtenido de *BMJ open diabetes research & care*, 9(1): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1136/bmjdr-2021-002301>

- Niswender, K. (2011). *Basal insulin: physiology, pharmacology, and clinical implications*. Obtenido de Postgraduate medicine: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3810/pgm.2011.07.2300>
- Novedades Tecnológicas. (2019). *Parche inteligente no invasivo para monitoreo continuo de glucosa*. Obtenido de Dispositivos Médicos. Tus necesidades, nuestra prioridad. CANIFARMA: <https://dispositivosmedicos.org.mx/parche-inteligente-no-invasivo-para-monitoreo-continuo-de-glucosa/#:~:text=El%20parche%2C%20llamado%20SugarBeat%2C%20que,co>
- Ode, K. L. (2019). *Cystic fibrosis related diabetes: Medical management*. Obtenido de Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society, 18 Suppl 2: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.jcf.2019.08.003>
- OPS/OMS. (2022). *El número de personas con diabetes en las Américas se ha triplicado en tres décadas, según un informe de la OPS*. Obtenido de Organización Panamericana de la Salud. Regional Office For The Americas: <https://www.paho.org/es/noticias/11-11-2022-numero-personas-con-diabetes-americas-se-ha-triplicado-tres-decadas-segun>
- Philis-Tsimikas, A. A. (2023). *Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in individuals with basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2): a phase 3a, randomised, open label, multicentre, treat-to-target trial*. Obtenido de The lancet. Diabetes & endocrinology. Advance online

publication.: [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S2213-8587\(23\)00093-1](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S2213-8587(23)00093-1)

- Powers, C. &. (2018). Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutic, 13e. McGraw Hill. En &. C. Brunton L.L., *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. México: McGrawHill.
- Prieto, M. C. (2014). *Seguridad cardiovascular de los antidiabéticos no insulínicos. Posicionamiento científico SEMERGEN*. Obtenido de FORMACIÓN CONTINUADA. ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-seguridad-cardiovascular-antidiabeticos-no-insulinicos--S1138359314001695>
- Rang, H. R. (2016). Control de la glucemia y tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus. En H. R. Rang, *Farmacología* (págs. 380-392). España: ELSEVIER.
- Rosenstock, J. B.-4. (2020). *Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment*. Obtenido de The New England journal of medicine, 383(22): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1056/NEJMoa2022474>
- Sabu, C. R. (2019). *ioinspired oral insulin delivery system using yeast microcapsules*. Obtenido de Materials science & engineering. C, Materials for biological applications, 103: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.msec.2019.109753>
- Sakunpongpitiporn, P. N. (2022). *Enhanced transdermal insulin basal release from silk fibroin (SF) hydrogels via iontophoresis*.

Obtenido de Drug delivery, 29(1): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1080/10717544.2022.2096717>

- Scherer, T. S. (2021). *Brain insulin signalling in metabolic homeostasis and disease*. Obtenido de Nature reviews. Endocrinology, 17(8): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41574-021-00498-x>
- Sharma, S. M. (2022). *Oral insulin delivery: a patent review*. . Obtenido de Pharmaceutical patent analyst, 11(6): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.4155/ppa-2022-0017>
- Snook, K. A.-G. (2019). *Transdermal Delivery of Enfuvirtide in a Porcine Model Using a Low-Frequency, Low-Power Ultrasound Transducer Patch*. Obtenido de Ultrasound in medicine & biology, 45(2): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.10.003>
- Strachan, J. B. (2023). *A promising new oral delivery mode for insulin using lipid-filled enteric-coated capsules*. Obtenido de Biomaterials advances, 148: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.bioadv.2023.213368>
- Sugumar, V. H. (2023). *Current Development of Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Insulin Delivery*. Obtenido de Biomedicines, 11(3): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/biomedicines11030664>
- Takatsuka, S. M. (2006). *Synergistic absorption enhancement of salmon calcitonin and reversible mucosal injury by applying a mucolytic agent and a non-ionic surfactant*. Obtenido de

International journal of pharmaceutics, 316: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ijpharm.2006.02.053>

- Tébar M., F. &. (2011). *La Diabetes en la Práctica Clínica*. Argentina: Editorial Medica Panamericana.
- Umpierrez, G. E. (2018). *Diabetes Technology Update: Use of Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring in the Hospital*. Obtenido de *Diabetes care*, 41(8): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.2337/dci18-0002>
- Villén, N. &. (2018). *Sulfonilureas: ¿superadas por los nuevos fármacos?* Obtenido de FMC. Formación Médica Continuada en Atención Primaria: <https://www.fmc.es/es-sulfonilureas-superadas-por-nuevos-farmacos-articulo-S1134207218300574>
- Waghule, T. S. (2019). *Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system*. . Obtenido de *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 109: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.biopha.2018.10.078>
- Wanasathop, A. P. (2021). *Permeability of Buccal Mucosa*. Obtenido de *Pharmaceutics*, 13(11): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/pharmaceutics13111814>
- Whalen, K. F. (2016). *Farmacología*. Madrid: Wolters Kluwer Health.
- Wingrove, J. S. (2019). *Characterisation of nasal devices for delivery of insulin to the brain and evaluation in humans using functional magnetic resonance imaging*. Obtenido de *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release*

Society, 302: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.jconrel.2019.03.032>

- Wong, W. F. (2023). *Recent Advancement of Medical Patch for Transdermal Drug Delivery*. Obtenido de Medicina (Kaunas, Lithuania), 59(4): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/medicina59040778>
- World Health Organization. (2019). *Diabetes*. Obtenido de World Health Organization: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
- Wu, H. G. (2022). *Hyaluronic-Acid-Coated Chitosan Nanoparticles for Insulin Oral Delivery: Fabrication, Characterization, and Hypoglycemic Ability*. Obtenido de Macromolecular bioscience, 22(7): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/mabi.202100493>
- Xing, X. Z. (2018). *Enteric-coated insulin microparticles delivered by lipopeptides of iturin and surfactin*. Obtenido de Drug delivery, 25(1): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1080/10717544.2017.1413443>
- Zhang, H. C. (2021). *Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes*. Obtenido de The Journal of clinical investigation, 131(3): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1172/JCI142244>
- Zhang, X. C. (2022). *Dip-Printed Microneedle Motors for Oral Macromolecule Delivery*. Obtenido de Research (Washington, D.C.): <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.34133/2022/9797482>

- Zhang, Y. Y. (2019). *Advances in transdermal insulin delivery*. Obtenido de *Advanced drug delivery reviews*, 139: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.addr.2018.12.006>