



EVOLUCIÓN DE LA INSULINA Y SUS FORMAS DE ADMINISTRACIÓN EN EL ÚLTIMO SIGLO

Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia

DESCRIPCIÓN BREVE

Revisión bibliográfica sobre las diferentes formulaciones de insulina y sus formas de administración a lo largo de la historia, desde el descubrimiento de la enfermedad diabética, hasta los avances más novedosos de nuestros días.

Sara Urbano Bautista

Trabajo de Fin de Máster





FACULTAD DE FARMACIA

MÁSTER EN ESPECIALIZACIÓN PROFESIONAL EN FARMACIA. ESPECIALIDAD: INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Evolución de la Insulina y sus Formas de Administración en el último siglo

Trabajo Fin de Máster presentado por Sara Urbano Bautista, siendo el tutor el profesor José Ignacio Pérez Martínez. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Revisión bibliográfica.

Vº. Bº. del Tutor

Alumno/a:

D. Jose Ignacio Pérez Martínez

Dª. Sara Urbano Bautista

Sevilla, Julio de 2021

RESUMEN

Un siglo después del descubrimiento de la insulina hoy en día sigue siendo el tratamiento que más se asocia a la diabetes, una enfermedad de distribución mundial que afecta cada vez a un mayor número de personas. La insulino terapia, aun no siendo el tratamiento de elección en todos los tipos de diabetes, es cada vez más común en la pauta de aquellos pacientes que padecen esta enfermedad. Siendo, así mismo, cada vez más frecuente encontrar en un gran número de hogares aquellos dispositivos que permiten la administración de esta hormona como tratamiento.

En esta revisión se abordan los avances que ha experimentado este tratamiento hormonal en los últimos 100 años, junto con las nuevas y más diversas formas de administración disponibles. Desde el vial y la jeringuilla, hasta los dispositivos biomédicos orales más futuristas, pasando por la compatibilidad entre estos dispositivos y los diferentes análogos insulínicos del abanico actual de comercialización y la combinación con la tecnología digital más vanguardista asociada a la monitorización continua de glucemia (CGM, por sus siglas en inglés). Nuestro propósito será el de resumir y poner el foco en aquellos dispositivos de administración y tipos de insulina más convenientes al paciente y que hacen el tratamiento de esta tediosa patología, un camino más fácil para la población diabética.

Palabras clave

Historia de la insulina, dispositivos de administración de insulina, insulina oral, insulina inhalada, bombas de insulina.

ABSTRACT

A century after insulin discovery, it is still the treatment most commonly associated with diabetes, a globally distributed disease that affects an ever-growing number of people. Insulin therapy is becoming an increasingly common treatment for patients with diabetes, although not being the treatment of choice for all types of the disease. Also, devices that allow this hormone administration as a treatment are becoming more frequent in many homes.

This review addresses the advances that this hormone treatment has undergone over the last 100 years, together with the new and more diverse forms of administration available. From the vial and syringe to the more futuristic oral biomedical devices through integration between these devices and the various insulin analogues currently on the market and the combination with state-of-the-art digital technology associated with continuous blood glucose monitoring (CGM). Our purpose will be to summarise and focus on those delivery methods and types of insulin that are most convenient for the patient, making this tedious pathology treatment an easier path for the diabetic population.

Key words

Insulin history, insulin delivery devices, oral insulin, inhaled insulin, insulin pumps

Índice

1	INTRODUCCIÓN	3
1.1	Diabetes: descubrimiento, primeras investigaciones y tratamientos pioneros	3
1.2	Tipos y características de la diabetes: ¿siempre hay que tratar con insulina?	4
1.3	Insulinoterapia: origen y primeros pasos	7
2	OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	10
3	METODOLOGÍA	11
3.1	Criterios de inclusión y exclusión	11
4	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
4.1	Problemas con la inmediatez: el camino en la lucha contra los picos de hiperglucemia, insulinas lentas	13
4.2	Insulinización rápida y el objetivo de la segunda mitad del siglo XX: evitar el inicio retardado de la acción y la reducción de las alergias	15
4.3	Insulinoterapia de finales de siglo XX y principios del XXI: ¿estrategia de “me too”? 17	
4.4	El abanico Insulínico actual	21
4.5	Avances en la administración I: La jeringa, la protagonista absoluta de la insulinoterapia	23
4.6	Avances en la administración II: de la pluma a la combinación con la monitorización continua (CGM).	27
4.6.1	<i>Smart pens</i> : plumas inteligentes, digitalización de la administración de insulina y su enlace con la CGM.	32
4.7	Bombas de Insulina: infusión continua intraperitoneal, infusión subcutánea continua, parches-bomba, y terapia de bombeo aumentada por sensores	35
4.7.1	Infusión continua intraperitoneal (ICIP)	37
4.7.2	Infusión subcutánea continua (ISCI)	40
4.7.3	Parches bomba	43
4.7.4	Terapia de bombeo aumentada por sensores (bombas SAP)	44
4.8	Insulinización dirigida a la personalización del tratamiento: closed-loops o páncreas artificiales, la digitalización en busca de la conveniencia del paciente	45
4.8.1	Páncreas Biónicos	48
4.9	Nuevos avances en insulinoterapia, ¿son posibles otras vías de administración no invasivas sin degradación?	48
4.9.1	Inhaladores de insulina	49
4.9.2	Formas orales de administración de insulina	51
5	CONCLUSIONES	59
6	BIBLIOGRAFÍA	60

Índice de Figuras:

Figura 1: de izquierda a derecha, Lupinus luteus, Trigonella foenum-graecum y Curcuma zedoaria, usadas por Avicena como primer tratamiento para la diabetes.	4
Figura 2: infografía principales diferencias y similitudes entre diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 (Roig, 2019).	6
Figura 3: descubridores del método de aislamiento y purificación de la insulina soluble pancreática, primer tratamiento insulínico para la diabetes. En zig-zag de izquierda a derecha, F.Banting, J.J.R. MacLeod, C. Best y J. Collip.	7
Figura 4: primera presentación comercial de la Insulina desarrollada en 1921 por Banting y Best, en la que se puede apreciar como fecha de acondicionamiento Marzo de 1923. Connaught Laboratories, sería una compañía predecesora de Sanofi.	8
Figura 5: el danés Hans Christian Hagedorn, director del equipo responsable de la combinación de insulina-protamina, una de las primeras insulinas de acción prolongada.	13
Figura 6: cristales de insulina-zinc a vista de microscopio óptico.	14
Figura 7: jeringuilla de cristal ICO junto con estuche metálico. Este es un ejemplo de las jeringuillas de insulina existentes a mediados del siglo XX.	15
Figura 8: comercial de insulinas Novo Nordisk viales de diferente capacidad etiquetados en diferentes idiomas, que varían entre las 20 UI/ml y el máximo 40 UI/ml.	16
Figura 9: insulina Iletin®, viales expuestos en el Museo Nacional de Historia Americana, esta insulina fue la primera insulina comercial desarrollada en 1923 junto con los científicos de la universidad de Toronto, Canadá.	17
Figura 10: estructura aminoacídica de la insulina humana, molécula que consiguió sintetizarse a través de la tecnología del ADN recombinante en 1978.	18
Figura 11: diferencias estructurales entre los análogos de insulina Lispro (turquesa), Aspart (verde), Glulisina (burdeos) y Glargina (violeta), en naranja aquella parte conservada de la estructura natural de la insulina y resaltadas en morado las posiciones que se ven alteradas.	20
Figura 12: estructura de la insulina Detemir de Novo Nordisk (Levemir®).	20
Figura 13: estructura de la insulina Degludec de Novo Nordisk (Tresiba®).	21
Figura 14: jeringa metálica de gran calibre, disponibles antes de los avances de 1924.	24
Figura 15: jeringa Hypak® desechable, primera jeringa de cristal desechable para diabetes.	24
Figura 16: jeringa Luer Lok de BD® sin aguja, fabricada en cristal.	25
Figura 17: jeringa Safety Lok sin aguja, fabricada en plástico, anti “dead space”.	25
Figura 18: jeringa Veo® ultrafina 6mm, desechable, fabricada en materiales plásticos.	26
Figura 19: diferencias de tamaño de agujas disponibles en el mercado para jeringas de insulina. Su objetivo enraíza en evitar las inyecciones intramusculares no deseadas que pueden producirse con la de 12’7mm.	26
Figura 20: primera pluma de Novo Nordisk, NovoPen® 1985 con cartuchos.	27
Figura 21: imagen de prospecto de NovoLet® con explicación de las partes de la pluma 1989.	28
Figura 22: NovoPen® 1.5 y NovoPen® 3 de arriba abajo, puede apreciarse la diferencia de tamaño entre ambas plumas.	29
Figura 23: Insulina Humalog® en dos versiones similares de la Kwikpen® de Lilly.	30
Figura 24: Insulina Lantus® en dos versiones similares de la SoloSTAR® de Sanofi.	30
Figura 25: Insulina NovoRapid® en precargada en FlexTouch® (arriba) y FlexPen® (abajo) donde pueden apreciarse las diferencias entre ambas plumas de Novo Nordisk.	31
Figura 26: dispositivos precargados y código de colores para las diferentes insulinas, análogos y mezclas disponibles en el mercado. Diapositiva obtenida de Slideshare para un curso del Colegio de Médicos de Sevilla a 02/06/17 (Morales-Portillo, 2017).	32
Figura 27: dispositivo-pluma InnoLet® abierto, mostrando el inyector y el selector de dosis de gran tamaño.	32
Figura 28: pluma inteligente HumaPen MEMOIR® con panel digital de registro de datos.	33
Figura 29: pluma inteligente NovoPen® Echo de Novo Nordisk.	33
Figura 30: pluma HumaPen® LUXURA HD de Lilly.	34
Figura 31: pluma inteligente NovoPen® 5 de Novo Nordisk.	34
Figura 32: pluma conectada InPen® de Companion Medical, ahora Medtronic junto a app de smartphone.	34

Figura 33: plumas de Novo Nordisk con tecnología Bluetooth®, NovoPen® 6 y NovoPen® Echo Plus.	35
Figura 34: Dr. Arnold Kadish, mostrando su primera bomba de insulina portátil.	36
Figura 35: Dr. Ernst-Friedrich Pfeiffer, a la izquierda, junto al Biostator® “portátil”, fabricado con la colaboración de Ames®.	36
Figura 36: Autosyringe® bomba de insulina portátil desarrollada por Dean Kamen, también llamada Blue Brick, por su color turquesa, que puede apreciarse a la derecha.	37
Figura 37: bomba de insulina portátil de SOOIL® lanzada al mercado en 1979.	38
Figura 38: bomba de insulina portátil de Medtronic® de 1983, Minimed® 502.	38
Figura 39: bomba de insulina implantable de Medtronic® de 2007, también serie Minimed®, modelo MIP2007C.	39
Figura 40: bomba de infusión subcutánea continua modelo T: Slim X2® de Tandem en el que podemos ver las partes de una bomba ISCI.	40
Figura 41: bomba de infusión subcutánea continua modelo DANA-R® de SOOIL.	40
Figura 42: bomba de infusión subcutánea continua de Cellnovo®.	41
Figura 43: bombas de infusión subcutánea continua Accu-Chek® Solo micropump® e Ypsopump® de Ypsomed®, en la que pueden verse claramente partes de las bombas, como reservorio de insulina, cánula, y parche con microaguja.	42
Figura 44: esquema explicativo del funcionamiento de Paradigm Link® y la bomba ISCI de Medtronic®: Minimed® Paradigm 512.	42
Figura 45: bomba en parche de Valeritas y descripción de las partes, dispositivo V-Go®.	43
Figura 46: bomba en parche PAQ® de CeQur para uso abdominal.	43
Figura 47: bomba SAP Minimed Paradigm® Real-Time System de Medtronic® (bomba, parche y catéter + sensor CGM).	44
Figura 48: bomba SAP Minimed Paradigm® Veo System de Medtronic.	45
Figura 49: páncreas artificial Minimed 530g® con sensor Enlite®.	46
Figura 50: páncreas artificial Minimed 640g® con sensor y tecnología SmartGuard®.	46
Figura 51: páncreas artificial Minimed 670g® con sensor Minimed Guardian 3®.	47
Figura 52: páncreas artificial Omnipod Dash® System de la compañía Insulet.	47
Figura 53: páncreas Biónico iLet® de la compañía BetaBionics, como puede leerse al pie de foto aún es un dispositivo que se encuentra en investigación.	48
Figura 54: dispositivo inhalador de insulina Exubera® de laboratorios Pfizer.	49
Figura 55: dispositivo inhalador de insulina Afrezza® de Mannkind presentado con sus cartuchos con código de colores para el reconocimiento de unidades.	50
Figura 56: Tracto gastrointestinal y órganos que intervienen en el metabolismo de vía oral.	51
Figura 57: esquema 3D de la estructura de una nanopartícula PEG-PLGA.	52
Figura 58: representación de nanopartículas tipo SLN. EL tipo I nos representa una matriz interna de tipo solución, por su homogeneidad el API (ingrediente activo farmacéutico, por sus siglas en inglés) no aparece representado. Los tipos II y II representan un SLN de corteza enriquecida en API y de núcleo enriquecido en API, respectivamente, siendo el API las esferas representadas en color blanco (Ganesan y Narayanasamy, 2017).	52
Figura 59: esquema de la formación de nanopartículas híbridas de alginato-quitosano para la inclusión de moléculas de insulina.	53
Figura 60: esquema de permeación de lípidos mediada por sales biliares. Esta representación asemeja lo que ocurriría también en el caso de fármacos con cierto carácter hidrófobo.	54
Figura 61: representación del mecanismo de absorción mediante CPP (Péptidos de permeación celular, por sus siglas en inglés).	55
Figura 62: parches mucoadhesivos presentados en una cápsula con cubierta entérica.	56
Figura 63: de arriba abajo, esquema de funcionamiento del dispositivo SOMA e imágenes reales del mismo encapsulado.	56
Figura 64: esquema de funcionamiento del dispositivo LUMI y representación de su diseño.	57

1 INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica de alta incidencia a nivel mundial, que cada año se establece como un mayor problema de salud pública que afecta a millones de personas. Principalmente, esta enfermedad se presenta en dos formas diferentes entre sí: la disfunción en la secreción de insulina por los islotes de Langerhans en el páncreas (diabetes tipo I o insulino dependiente) y la resistencia a la insulina (diabetes tipo II o no-insulino dependiente). Se caracteriza por tres síntomas principales: polidipsia, polifagia y poliuria.

1.1 Diabetes: descubrimiento, primeras investigaciones y tratamientos pioneros

Tenemos constancia de la existencia de esta patología desde hace unos 3500 años, ya que la civilización egipcia, ya describe una dolencia similar en el llamado papiro de Ebers, para la cual recomendaban un remedio consistente en una decocción de huesos, trigo y tierra entre otros ingredientes (Moini, 2019). No fue hasta el siglo I d.C. cuando comenzó a acuñarse el término diabetes para este síndrome poliúrico, de la mano de Areteo de Capadocia, un galeno griego, que asoció la poliuria a un fallo renal y la fusión de carne y músculos que acababa perdiéndose a través de la orina (Karamanou, 2016). Un poco más tarde, el propio Galeno, añadiría al cuadro clínico identificado por Areteo la polidipsia, otro síntoma típicamente característico de la diabetes (FranceLab, 2017).

También existe constancia en la medicina ayurvédica sobre esta dolencia, la medicina india también empleaba ya la palabra diabetes para referirse a la enfermedad (Karamanou, 2016). Fueron los primeros en asociar la poliuria con la presencia de una sustancia dulce en la orina y, además, pioneros en apuntar a la existencia de los dos tipos de diabetes anteriormente mencionados, diferenciándolos en síndrome poliúrico congénito (en el que intuían que afectaba la predisposición genética) y síndrome poliúrico de establecimiento tardío (Moini, 2019). Es en este último caso, donde se comienza a relacionar los componentes ambientales (obesidad, vida sedentaria, dieta...) con el inicio y establecimiento de la enfermedad. La medicina india sugería un tratamiento a base de cereales recién recolectados y preparaciones de sílice y benzoatos de aspecto negro y graso, como remedio a este síndrome (Moini, 2019).

Sería el médico árabe Avicena, en el siglo II d.C. uno de los primeros en describir las complicaciones y los aspectos clínicos de la diabetes, haciendo especial hincapié en el dulzor de la orina de aquellos pacientes que la padecían (Ahmed, 2002). Además, también estableció uno de los primeros tratamientos para la patología (Figura 1), consistente en una mezcla de lupino (planta floral, del género *Lupinus*), fenogreco (una hierba del género *Trigonella*) y semillas de *Curcuma zedoaria*. Este tratamiento aún es vigente en algunos lugares del mundo (Moini, 2019).



Figura 1: de izquierda a derecha, *Lupinus luteus*, *Trigonella foenum-graecum* y *Curcuma zedoaria*, usadas por Avicena como primer tratamiento para la diabetes.

El avance médico sobre la diabetes se vio entonces estancado hasta la segunda mitad del siglo XVIII, en la que empezó a emplearse la química como herramienta de diagnóstico y surgió la endocrinología de la mano de Claude Bernard y Brown-Sequard (Karamanou, 2016). Durante este siglo se avanzó desde la creencia de que la diabetes era una enfermedad renal, hasta la sugerencia que pondría la investigación en el campo correcto, por Mathew Dobson, de que realmente se trataba de una enfermedad sistémica. Con todo el único tratamiento hasta la fecha seguiría siendo la restricción de la ingesta de carbohidratos (Ahmed, 2002).

Tras numerosas investigaciones sobre el páncreas a lo largo y ancho del mundo, llevadas a cabo por un vasto número de científicos, anatomistas, médicos, etc., sería la patóloga y anatomista Lydia María Adams DeWitt, en 1906, quién obtendría de los islotes de Langerhans un extracto con cierta actividad glicolítica, tras ligar los conductos pancreáticos de gatos con el objetivo de crear una atrofia del páncreas exocrino. Este extracto, a pesar de no ser totalmente óptimo, sería la primera piedra del camino hacia la insulinoterapia (Vecchio et al., 2018).

1.2 Tipos y características de la diabetes: ¿siempre hay que tratar con insulina?

La diabetes se clasifica en dos formas primarias, como mencionamos al principio de este apartado, que son conocidas como diabetes tipos 1 y 2. A continuación, describiremos sus principales diferencias y similitudes (Figura 2).

La diabetes tipo 1 se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas en los islotes de Langerhans (Tuomi, 2005). Este fallo provoca que el cuerpo no secrete al torrente sanguíneo la hormona insulina, encargada de la regulación del metabolismo de la glucosa. La ausencia de la insulina provocará en estos pacientes que los niveles de glucosa en sangre (glucemia) se eleven, pudiendo dar lugar a un estado llamado hiperglucemia.

Típicamente los pacientes diagnosticados con diabetes de tipo 1, presentan antecedentes hereditarios de diabetes, son diagnosticados a edades tempranas (antes de los 18 años) y se caracterizan por una complexión delgada. Dentro de la diabetes de tipo 1, existen dos subtipos: 1A o inmunomediado, y 1B o idiopático. La mayoría de casos responden al tipo 1A (Moini, 2019).

La diabetes tipo 2, aunque también es resultado del fallo final de las células beta, ocurre tras un conglomerado de circunstancias fisiopatológicas que derivan, no en la ausencia total de insulina, pero sí en la resistencia periférica a la misma y un descenso de su secreción, de forma que la glucemia no puede ser controlada por el propio organismo (Tuomi, 2005). Aunque los pacientes que la padecen tienen cierta predisposición genética, este tipo de diabetes está mayormente asociado a la inactividad, obesidad o sobrepeso y se encuentra acompañada o influenciada por hipertensión o dislipidemia (Udler y Florez, 2017). Se diagnostica a partir de la edad adulta y la complexión de los pacientes que la padecen es más robusta.

Según las características descritas para ambos tipos de diabetes, lo más lógico sería pensar que sólo la diabetes de tipo 1, llamada comúnmente insulino dependiente, sería la que debe tratarse con la administración de esta hormona, pero en la práctica no es estrictamente así. En ocasiones la insulino terapia se hace necesaria para la regulación del metabolismo de la glucosa, acompañada de otros tratamientos orales, también para los insulino resistentes o pacientes diabéticos de tipo 2.

Existen otros tipos de diabetes, llamadas diabetes secundarias que pueden ser derivadas de otras patologías previas como feocromocitoma, síndrome de Cushing, acromegalia, fibrosis quística o defectos en los genes de la función de las células beta (Tuomi, 2005).

Además, también mencionaremos la diabetes gestacional, que suele presentarse en un mayor porcentaje en mujeres con otros problemas de salud como ovarios poliquísticos u obesidad entre otros factores predisponentes y la MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) que presentaría las características autoinmunes de la diabetes tipo 1, pero con comienzo tardío, ya en la madurez, similar a la diabetes de tipo 2, aunque es clínicamente muy diferenciable de ambas por sus características bioquímicas (Urakami, 2019; Moini, 2019).



Figura 2: infografía principales diferencias y similitudes entre diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 (Roig, 2019).

1.3 Insulinoterapia: origen y primeros pasos

Retomando nuestra línea temporal, descubrimos que hasta 1921, no fue que tuvo lugar uno de los mayores descubrimientos de la medicina moderna: el aislamiento de la insulina (Karamanou, 2016). Este hito nos llegó de la mano de Banting y Best, que, trabajando en el laboratorio de MacLeod (Figura 3), un médico experto en diabetes, que aseguraba que sería prácticamente imposible extraer la hormona involucrada en el metabolismo de los carbohidratos, lograron llevar a cabo la empresa que muchos antes que ellos no consiguieron alcanzar (Pratt, 1954). Sus resultados fueron distintos a los de otros investigadores, gracias a la contribución de Collip (Figura 3) que logró purificar los extractos pancreáticos al ser un profesional de la bioquímica (Ahmed, 2002).

De esta forma sabemos que el primer paciente tratado con insulina fue un joven de 14 años llamado Leonard Thompson, en enero de 1922, en Toronto, Canadá (Karamitsos, 2011). Su esperanza de vida en aquel entonces era de unas pocas semanas, pero tras la administración del tratamiento logró sobrevivir 13 años más, cuando a la edad de 27 años moriría por causa de una neumonía (Martínez, 2019; Objetivo, 2020).



Figura 3: descubridores del método de aislamiento y purificación de la insulina soluble pancreática, primer tratamiento insulínico para la diabetes. En zig-zag de izquierda a derecha, F.Banting, J.J.R. MacLeod, C. Best y J. Collip.

Tras el éxito y el Nobel en Medicina de Banting y MacLeod en 1923, que repartieron con Best y Collip, quienes no fueron premiados, en 1925 surge en la comunidad científica una de las

primeras, si no la primera, sugerencia de que la insulina podría administrarse en forma de aerosol inhalado (Vecchio et al., 2018). En este año, ya había 12 compañías farmacéuticas que producían insulina de forma industrial, para alcanzar la demanda mundial existente para tratar la diabetes (Hilgenfeld et al., 2014).

La insulina amorfa o regular, descubierta por los canadienses (Figura 4), se extendería como la pólvora por el mundo occidental, aumentando la esperanza de vida de los diagnosticados de diabetes hasta 32 años (Karamitsos, 2011). Aun así, se trataba de una molécula poco estable y altamente alergénica. En 1926, y a pesar de la desconfianza de la comunidad científica, John Jacob Abel ideó la forma de cristalizar insulina y prolongar sus efectos en una formulación con menos impurezas que producirían menos reacciones alérgicas. Esta sería la primera insulina soluble, base de la fabricación de las insulinas posteriores (Álvarez Torices et al., 2018).

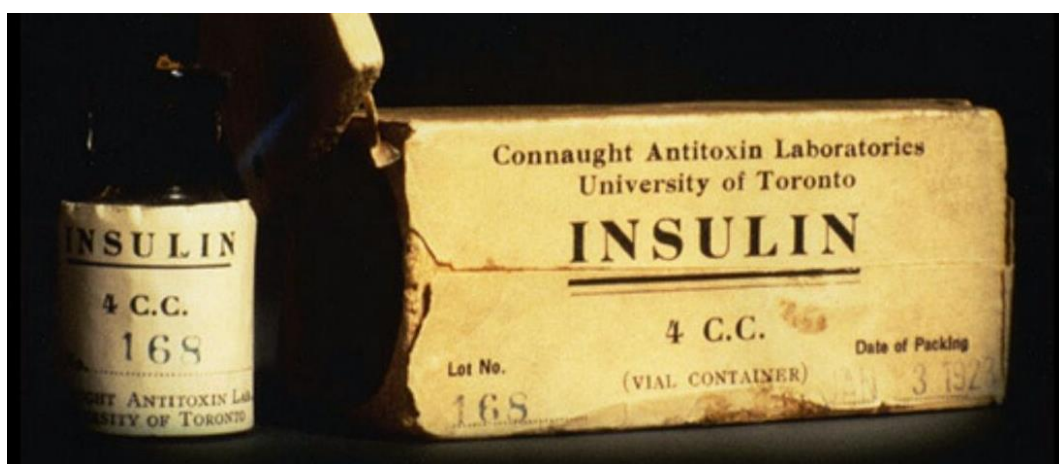


Figura 4: primera presentación comercial de la Insulina desarrollada en 1921 por Banting y Best, en la que se puede apreciar como fecha de acondicionamiento Marzo de 1923.

Connaught Laboratories, sería una compañía predecesora de Sanofi

Hasta 1936, el extracto soluble de insulina purificada, fue el único tratamiento insulínico existente para los pacientes diabéticos de cualquier tipo, en asociación con dieta restrictiva de carbohidratos y diferentes tratamientos orales que irían desde las sulfonamidas, hasta la comúnmente usada hoy día metformina, aportaciones que tuvieron lugar durante todo el siglo XX (Vecchio et al., 2018). Es a partir de aquel 1936, cuando se introdujeron las insulinas protaminas en Dinamarca (insulina protamina de zinc y la insulina isofánica). Desde ahí, hasta la década de los 50, no vuelve a haber otro avance en insulinoterapia, con la aparición de las insulinas en suspensión (Álvarez Torices et al., 2018).

El avance en este campo continuó siendo bastante lento, aunque en 1955 se describió la fórmula estructural de la insulina, de manos de Sanger, y posteriormente en 1960 se reveló la secuencia

aminoacídica de la insulina y las diferencias entre las estructuras de insulina porcina, bovina y humana, gracias a los investigadores Nicol y Smith (Ahmed, 2002).

Tras estos estudios, en los 70, por fin se llega al extracto de insulina altamente purificada, idéntico a la insulina humana endógena (Ahmed, 2002).

En esta revisión trataremos de cerca la insulino terapia moderna, a partir de 1936, desentrañando su historia y su desarrollo hasta nuestros días.

2 OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El objetivo de esta revisión es el de hacer un repaso histórico a través del desarrollo de la patología diabética y su tratamiento a través de la insulina, desde el descubrimiento de la enfermedad en la antigüedad, hasta las mejoras más recientes en su terapia y la insulinización moderna de nuestro siglo.

Así mismo, en esta revisión se analizarán de forma exhaustiva todas aquellas formas de administración de insulina existentes desde el descubrimiento del aislamiento de la hormona, hasta nuestros días, incluyendo aquellas formas de administración más novedosas que aún se encuentran en fase de estudio clínico.

3 METODOLOGÍA

Para este trabajo se usaron las fuentes Google Scholar, Dialnet, Scopus, Europe PMC, PubMed, Research Gate, Springer Link, Science Direct, entre otras y artículos periodísticos con las palabras clave insulin, insulin development history, insulin delivery systems, administración de insulina, insulin delivery systems history, new forms of insulin delivery, oral forms for insulin delivery, inhaled forms of insulin delivery, diabetes history, diabetes risk factors, diabetes mellitus, historia de la diabetes, closed loop technology, insulin pumps, bombas de insulina, entre otras y buscando en otras fuentes bibliográficas tales como páginas web: mayoclinic.org, infosalus.com, diabetes.org, y páginas web de los laboratorios distribuidores como Tandem, Omnipod, Medtronic, SOOIL etc.

3.1 Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todas aquellas fuentes que se relacionaban con alguno de los sistemas o principios activos mencionados en el texto, independientemente de la fecha de publicación, centrándonos en aquellos publicados, fabricados o comercializados en los últimos 30 años. La mayoría de las mencionadas fuentes se presentan en inglés, además de algunas en castellano. Se tuvo, así mismo, en cuenta los criterios y orientaciones sugeridos por el tutor del presente trabajo, a fin de ceñirnos aún más a los objetivos de la revisión.

Se han descartado todos aquellos artículos en idiomas distintos al español o inglés, y artículos demasiado técnicos, que no se ajustaban al carácter histórico de la presente revisión. Tampoco se emplearon aquellos artículos que por su antigüedad quedaban obsoletos en su información respecto de otros sí incluidos. Hemos excluido también todas aquellas fuentes que pudiesen ser editadas por los usuarios y fuentes y artículos procedentes de páginas no fiables o no verificadas.

Además, para el desarrollo del trabajo se siguieron tres fases de búsqueda. Una primera orientada a la búsqueda general de la historia y desarrollo de la diabetes, su tratamiento a través de las primeras terapias experimentales e insulino terapia, que permitió una primera aproximación a los objetivos finales del trabajo y a la selección de nuevas palabras clave que ofrecieran una visión más concisa del tema a tratar.

La segunda fase de búsqueda se centró en el uso de las nuevas palabras clave, para dar cuerpo y abrir nuevas perspectivas de investigación sobre los tipos de insulinas disponibles para comprender mejor la base del uso de los diferentes sistemas de administración de la misma. Así, de forma más específica, se llegó a la investigación del cuerpo de este trabajo, consistente en

las más novedosas formas de administración de insulina disponibles para los pacientes y aquellas en vías de investigación.

Y, por último, la tercera fase, giró en torno a la búsqueda de información complementaria, de forma exhaustiva y a partir de las referencias de los artículos principales, que ayudaran a perfeccionar el contenido de mayor interés para la revisión.

La bibliografía seleccionada ha sido meticulosamente estudiada y revisada, procediendo de fuentes fiables disponibles en línea, con el objetivo de mantener el rigor científico necesario y exigido para este trabajo de fin de máster.

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los primeros pasos de la carrera en la lucha contra la diabetes estuvieron marcados por la necesidad de obtener extractos de insulina porcina lo más cristalinos y puros posibles, encontrándose, los científicos implicados en su desarrollo, otros problemas importantes derivados de los ensayos clínicos en humanos:

4.1 Problemas con la inmediatez: el camino en la lucha contra los picos de hiperglucemia, insulinas lentas

De esta forma, en 1936, el investigador Hans Christian Hagedorn (Figura 5) y su equipo, compuesto por Birger Norman Jensen, Ingrid Wodstrup-Nielsen y Niels B. Krarup (Álvarez Torices et al., 2018), idearon la manera de combinar la insulina purificada, con una proteína básica (la protamina)(Hagedorn et al., 1936) que ralentizase su acción y la prolongará más allá de las 6h de regulación que proporcionaba el extracto de Banting y Best (Vecchio et al., 2018). Con este avance, se consiguió la insulina de acción intermedia, duplicando el periodo de actividad de la insulina hasta 12h (Pérez B., 2012) .

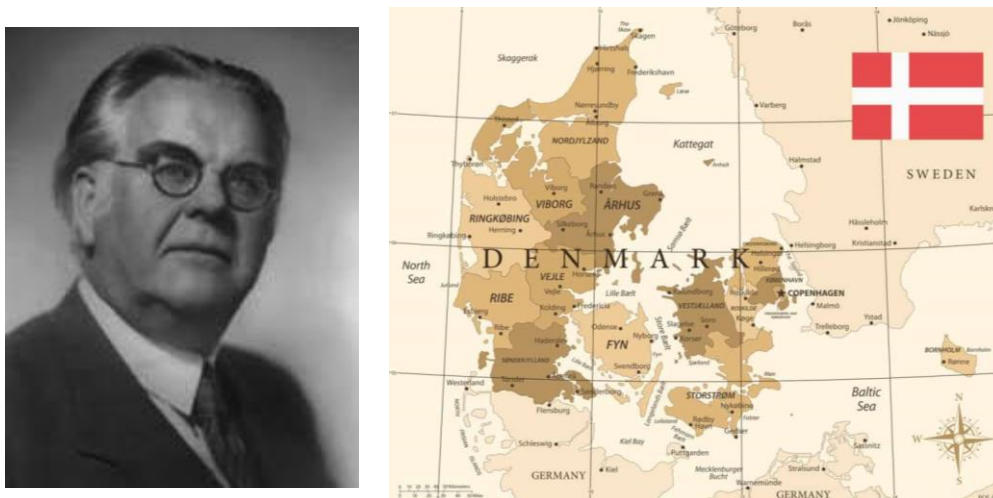


Figura 5: el danés Hans Christian Hagedorn, director del equipo responsable de la combinación de insulina-protamina, una de las primeras insulinas de acción prolongada.

Al hilo de sus avances, David Aylmen Scott y Albert Madden Fisher, crearían el complejo metálico insulina-protamina de Zinc (PZI), tras numerosos intentos con otros metales, finalmente descubrieron que el zinc, al ser el más abundante en el páncreas, era el metal más óptimo para este complejo (Chausmer, 1998). Consiguieron mejorar el efecto deseado por Hagedorn y sus colaboradores, regulando la glucemia en un periodo que cuadruplicaba el de la insulina de 1936 (Brange y Langkjoer, 1993), llegando hasta las 48h de regulación (Vecchio et al., 2018).

Tras la PZI se dieron otro par de intentos de asociación de insulina con proteínas como fueron la histona y la globina, pero ninguna de las dos, por unos motivos u otros, tuvieron gran éxito. En 1946 surgiría la insulina isofánica, también llamada '*neutral protamine Hagedorn*' (NPH) en homenaje al investigador y su equipo, predecesores esta nueva insulina (Joshi et al., 2007). Esta, simplemente, podría considerarse una mejora de la PZI, con una menor concentración en protamina, que permitía su asociación en un mismo vial con insulina rápida, disminuyendo los problemas de hipoglucemia que producía la PZI sola (Burnham, 1951; Hilgenfeld et al., 2014).

Posteriormente, entre 1951 y 1952, el objetivo sería eliminar la protamina de la formulación de la insulina, sin dejar de lado la elongación del efecto terapéutico, mediante el complejo de zinc (Hallas-Møller et al., 1952). De esta forma los ingenieros químicos daneses Knud Hallas-Møller, Thorvald y Harald Pedersen y Jörgen Schlichtkrull consiguieron, a través de re-cristalización de la insulina y métodos cromatográficos la serie de insulinas lente, semilente y ultralente: IZS (Gualandi-Signorini y Giorgi, 2001; Vecchio et al., 2018). La diferencia entre estas tres insulinas radicaría en el tamaño de los cristales formados con el zinc a la hora de recristalizar (Figura 6).

La insulina semilente estaría compuesta por cristales pequeños de insulina-zinc, mientras que en la ultralente estos cristales serían de tamaño más grande. La primera de ambas actualmente se encuentra en desuso (Joshi et al., 2007). Por su parte la insulina lente, resultaría de una mezcla en proporción 30-70% de complejo insulina-zinc inmediato e insulina ultralente (Gualandi-Signorini y Giorgi, 2001). Se le atribuye la propiedad de mejorar la hiperglucemia postprandial a la insulina lente, debido a que presenta, en parte de su composición, cristales de tamaño pequeño de este complejo insulina-zinc (Hallas-Møller et al., 1952; Greco et al., 1995).

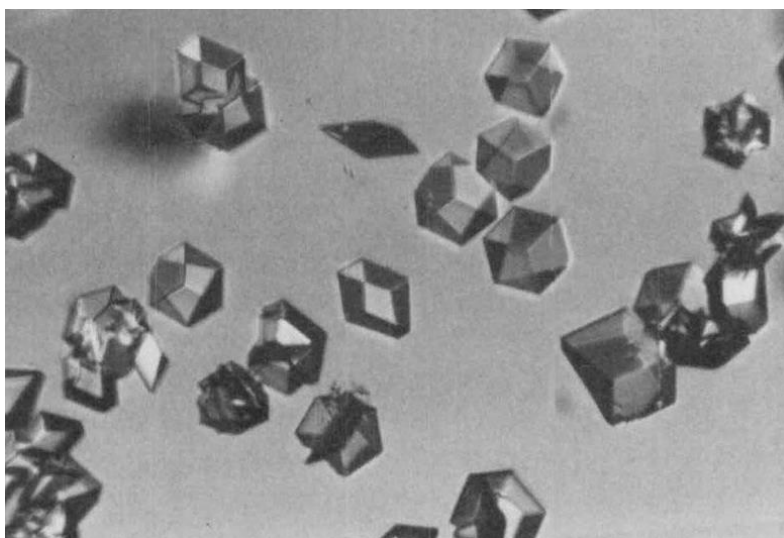


Figura 6: cristales de insulina-zinc a vista de microscopio óptico

Estas insulinas, sobre todo la lente y la ultralente, supusieron una revolución en la insulino-terapia ya que abarcaban el control del 90% de los casos de diabetes (Nabarro y Stowers, 1953). Tan sólo no eran útiles en los casos de “diabetes frágil”, denominados así los casos de esta patología que variaban en requisitos de insulina con alta frecuencia (Álvarez Torices et al., 2018). Y tampoco, para aquellos pacientes que requerían de más de 80 UI/ml/día ya que esto suponía la inyección de gran cantidad del preparado al sólo estar disponible la presentación de 40 UI/ml (Álvarez Torices et al., 2018).

Sin embargo, estas insulinas no tuvieron tanto éxito en España como fuera de ella. En nuestro país, sería la PZI la de mayor expansión, probablemente debido a nuestras costumbres en horarios de las comidas: esto provocaba que se necesitase mayor cantidad de insulina para el control de la glucemia en una sola dosis inyectada (Figura 7) (Álvarez Torices et al., 2018).



Figura 7: jeringuilla de cristal ICO junto con estuche metálico. Este es un ejemplo de las jeringuillas de insulina existentes a mediados del siglo XX.

4.2 Insulinización rápida y el objetivo de la segunda mitad del siglo XX: evitar el inicio retardado de la acción y la reducción de las alergias.

Ya en la década de los 60, el laboratorio Novo Nordisk A/S se embarca en la creación de dos insulinas rápidas, en el intento de conseguir un efecto inmediato en el control de la glucemia. Este efecto hasta la fecha había sido imposible de conseguir en conjunto con las mejoras que suponían las insulinas lente y ultralente. De esta manera se ponen en el mercado Actrapid® y Crystal II.

La insulina Actrapid® fue resultado de una recristalización de la insulina porcina y se le dio también el nombre de insulina soluble neutra (Clarke et al., 1965). Mejoraba la rapidez de la acción de la insulina soluble, ya que no tenía que pasar de pH 3 a neutro para alcanzar su

actividad biológica, ya que desde primera hora se administra a pH 7, pudiendo ejercer su acción de forma casi inmediata (Álvarez Torices et al., 2018).

La diferencia con Crystal II radica en el origen de la insulina, que en el caso de esta última es bovino. Esto aportaba a Crystal II una absorción más lenta que Actrapid® (Álvarez Torices et al., 2018). Con todo sólo se comercializó de forma mixta, en la preparación comercial Rapitard® que conseguía una acción intermedia por la mezcla de Actrapid® y Crystal II en la duración (Schlichtkrull et al., 1965).

Las mejoras en la rapidez de la acción no fueron suficiente meta para el laboratorio farmacéutico Novo Nordisk quienes siguieron desarrollando nuevas fórmulas en la búsqueda de la perfección de sus insulinas. El siguiente objetivo de la empresa, fue el de la reducción de los problemas alérgicos derivados de las impurezas de las soluciones insulínicas.

El resultado obtenido, en 1973, fue la llamada insulina monocomponente Monotard® (Bruni et al., 1973). Esta fue consecuencia de la ultrapurificación de la insulina lente, donde Novo Nordisk demostró que retirando la suerte de proteínas que acompañaban a la insulina, se reducían los problemas inmunológicos hasta la práctica desaparición (Figura 8) (Deckert et al., 1974). De esta forma, retiraron de la formulación el polipéptido intestinal vasoactivo, el glucagón, el polipéptido pancreático y la somatostatina, entre otras hormonas (Álvarez Torices et al., 2018).



Figura 8: comercial de insulinas Novo Nordisk viales de diferente capacidad etiquetados en diferentes idiomas, que varían entre las 20 UI/ml y el máximo 40 UI/ml.

Este avance fue un claro hito que otras compañías, como los laboratorios Lilly, aprovecharon para desarrollar sus propios métodos de ultrapurificación de sus fórmulas de insulina.

Se demostró que las insulinas similares a Monotard® disminuían la lipoatrofia y estimulaban la reaccumulación de tejido adiposo subcutáneo en el área de inyección, por lo que además de reducir el efecto inmunogénico, también mejoraban este efecto indeseado (Teuscher, 1974; Álvarez Torices et al., 2018).

Finalmente, será el laboratorio farmacéutico Genentech quién produzca en 1978 la primera insulina biosintética “humana” usando, como productoras de la misma, colonias de bacterias (Borgoño y Zinman, 2012). El objetivo, sería el mismo que el de la ultrapurificación, reducir la respuesta inmunógena al mínimo posible. Esta licencia será adquirida por los laboratorios Lilly, poniéndose en marcha el primer ensayo clínico en 1980 en el Guy’s Hospital de Londres y comercializándose a partir de 1982 (Vecchio et al., 2018).

4.3 Insulinoterapia de finales de siglo XX y principios del XXI: ¿estrategia de “me too”?

Tras la síntesis de la primera insulina humana sintética, se abandonó la formulación de las insulinas de origen animal, cambiando la proteína porcina y/o bovina del suero por la insulina sintética humana. De esta forma, los laboratorios Lilly abandonarían la fabricación de su serie de insulinas Iletin® (insulina de origen porcino/bovino) (Figura 9) por su nueva formulación de insulina sintética, a la que llamaron Humulin® (Blake, 2013). Casi al mismo tiempo el laboratorio Novo Nordisk también entraría en la era de la tecnología recombinante, para sacar su propia fórmula: Novolin® (Zerrenner et al., 2007).



Figura 9: insulina Iletin®, viales expuestos en el Museo Nacional de Historia Americana, esta insulina fue la primera insulina comercial desarrollada en 1923 junto con los científicos de la universidad de Toronto, Canadá.

El abandono de las insulinas derivadas de animales, fue una decisión que a día de hoy resulta controvertida, ya que la finalidad de buscar el mínimo número de dosis al día se perdía al usar la fórmula sintética (Owens et al., 1984). Se cree que pudo ser debido a que la purificación al máximo del suero y la desaparición de los “contaminantes” podía dejar más biodisponible la

molécula, acelerando todo el proceso de distribución y degradación y por tanto disminuyendo la duración de los efectos (Borgoño y Zinman, 2012; Álvarez Torices et al., 2018).

También se sabe que la insulina sintética provocaría un mayor número de muertes súbitas e hipoglucemias que las animales, ya que habría mecanismos contrarreguladores en el organismo que, al diferir de la molécula humana, harían que los efectos de las insulinas “naturales” no fueran tan drásticos como los de la humana sintética (Owens et al., 1984; Hilgenfeld et al., 2014). De todas formas, estas teorías nunca llegaron a tener una base más sólida que la de hipótesis, ya que no se desarrollaron mayores estudios al efecto (Álvarez Torices et al., 2018).

Llegados a este punto podría parecer que se había llegado a la cumbre del tratamiento insulínico, con la consecución de insulina humana sintética, idéntica a la natural en estructura (Figura 10), pudiendo producirla de forma industrial sin necesidad de emplear grupos numerosos de animales, si no sólo cultivando bacterias o levaduras (Joshi et al., 2007). Además, desaparecían las alergias y la formación de anticuerpos antiinsulínicos, disminuyendo el rechazo (Hirsch, 2005) y aumentando la adherencia del paciente al tratamiento de forma consecuente. Pero, ¿esto era todo?

Insulina Humana

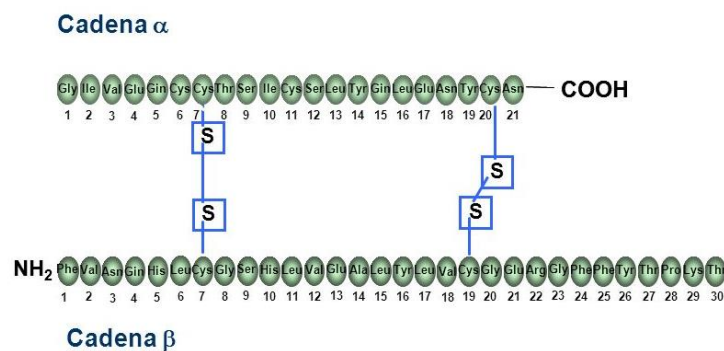


Figura 10: estructura aminoacídica de la insulina humana, molécula que consiguió sintetizarse a través de la tecnología del ADN recombinante en 1978.

Ya entrados los 90, la investigación en torno a las insulinas recombinantes humanas viró hacia la consecución de mejor absorción, una duración de los efectos más corta y un inicio de acción más rápido que las insulinas sintéticas humanas convencionales, para superar las limitaciones de aquellas primeras insulinas sintéticas de 1982 (Zerrenner et al., 2007).

Las insulinas sintéticas convencionales tendían a la formación de hexámeros, que iban difundiendo lentamente hacia el torrente sanguíneo desde el lugar de inyección, pasando a

dímeros y monómeros, por lo que se intentó por todos los medios, evitar esta asociación de las moléculas en hexámeros para la reducción del tiempo de acción (Hilgenfeld et al., 2014). Otras limitaciones, además, eran la glucosilación de la hemoglobina y como mencionamos anteriormente, las hipoglucemias (Hirsch, 2005).

El foco se estableció en obtener un efecto de la insulina que imitase fielmente la actividad natural de la insulina endógena, por lo que el concepto de única dosis diaria fue quedando relegado a un segundo plano (Sharma et al., 2019). Se pensó que un mejor acercamiento al tratamiento más óptimo posible sería el de administrar bolos de insulina prandial (simulando la liberación masiva natural tras las comidas) junto con una dosis de insulina basal y suplementos de corrección, si fuesen necesarios (Hirsch, 2005).

Estos objetivos se vieron alcanzados mediante la síntesis de análogos de insulina, es decir, usando la estructura polipeptídica original, se introdujeron algunos cambios en la secuencia aminoacídica, a diferentes alturas de las cadenas, que modificaban la farmacocinética y farmacodinámica de la proteína.

Así la FDA aprobó en 1996 el primer análogo de insulina humana recombinante: la insulina Lispro, Humalog® de laboratorios Lilly (Zerrenner et al., 2007). El cambio introducido en esta nueva insulina fue la inversión de dos aminoácidos de la cadena B de la proteína, Lisina y Prolina, de donde deriva el nombre de este análogo (Figura 11) (Home, 2012). Esto hacía que la proteína se asemejase al factor de crecimiento de insulina IGF-1, evitando el problema de formación de hexámeros (Hirsch, 2005).

En la misma línea de investigación, surge un poco más adelante, ya en el año 2000, la insulina Aspart (Vecchio et al., 2018), de la mano de Novo Nordisk bajo el nombre de Novolog® (Zerrenner et al., 2007) donde la prolina fue sustituida por un ácido aspártico cargado negativamente (Figura 11) (Home, 2012). Su ventaja radicaba en tener una afinidad insulina-receptor muy similar a la insulina natural (Hirsch, 2005).

Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos dos análogos son muy similares, pero su efecto doblaba el del máximo de concentración a igualdad de dosis de insulina humana sintética, alcanzándolo en la mitad de tiempo (Hirsch, 2005).

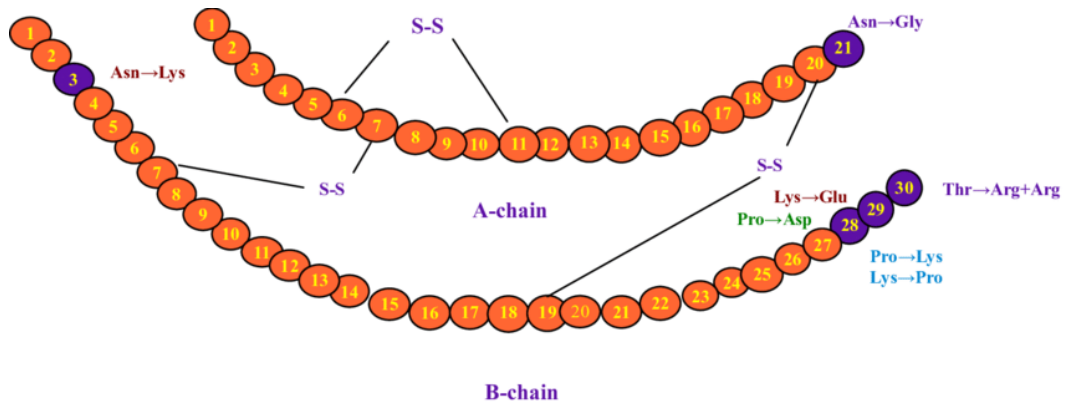


Figura 11: diferencias estructurales entre los análogos de insulina Lispro (turquesa), Aspart (verde), Glulisina (burdeos) y Glargina (violeta), en naranja aquella parte conservada de la estructura natural de la insulina y resaltadas en morado las posiciones que se ven alteradas.

Ambas insulinas análogas se consideran de acción rápida, junto con el análogo Glulisina que saldría al mercado en 2004 (Vecchio et al., 2018). Este sustituiría en la cadena B, la asparagina en posición 3 por una lisina y la lisina 29 por un ácido glutámico (Figura 11). Sería el laboratorio Sanofi-Aventis (Joshi et al., 2007), quien por primera vez comercializa este último análogo, sumándose a la batalla por la obtención de la insulina perfecta.

Sanofi-Aventis, previa comercialización de la Glulisina Apidra® en 2004, ya había ideado otro análogo más complejo: la insulina Glargina (Figura 11) que se comercializa bajo el nombre Lantus® desde el año 2000 (Strandberg et al., 2017). Posteriormente, se aprobaría el análogo Detemir (Figura 12) de Novo Nordisk, cuyo nombre comercial es Levemir®, presente en el mercado desde 2005 (Davis et al., 2017).

En estos análogos los cambios estructurales fueron más allá de las sustituciones de los aminoácidos originales por otros. En el caso de Glargina, se cambió la treonina en posición 30 por dos argininas y en el de Detemir se le unió a la lisina 29 una molécula de ácido mirístico y se eliminó la treonina en 30 (Sharma et al., 2019).

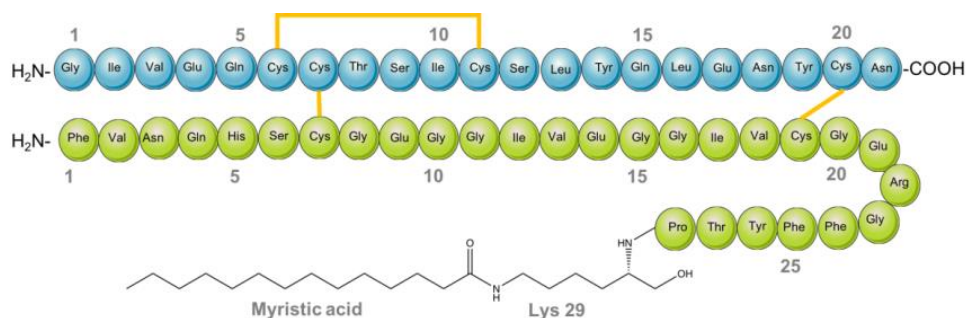


Figura 12: estructura de la insulina Detemir de Novo Nordisk (Levemir®).

La adición del ácido mirístico (ácido graso) tenía el objetivo de unir la molécula a la albumina de la sangre formando una especie de forma depot circulante que enlenteciese la liberación (Hilgenfeld et al., 2014). La insulina Glargina, mientras tanto, sería soluble en formulación, pero gracias a estas modificaciones ras la inyección precipita, al contacto con el pH más elevado del tejido subcutáneo, también llegando a este efecto depot local (Woo, 2015).

Con todo esto, vemos que las grandes mejoras en las insulinas disponibles para los pacientes diabéticos, durante buena parte de la era contemporánea, no fueron más lejos que modificar la insulina recombinante sintética de 1978.

Por ello podemos definir la estrategia de este cuarto de siglo como una estrategia de me too, en la que los grandes productores de insulina, como Lilly, Novo Nordisk y Sanofi-Aventis, pusieron sus esfuerzos en mejorar la farmacocinética de la proteína, pero usando de base la insulina recombinante ya existente.

4.4 El abanico Insulínico actual

A partir de la primera década del siglo XXI, se continuó con este tipo de estrategia, apareciendo nuevos análogos e investigaciones orientadas al desarrollo de estos. Por lo que el mecanismo de acción ideado para Detemir, sería también el principio de actuación que se pensó posteriormente para la formulación, aprobada en 2015, de la insulina Degludec, de nombre comercial Tresiba® (Haahr y Heise, 2014; Vecchio et al., 2018).

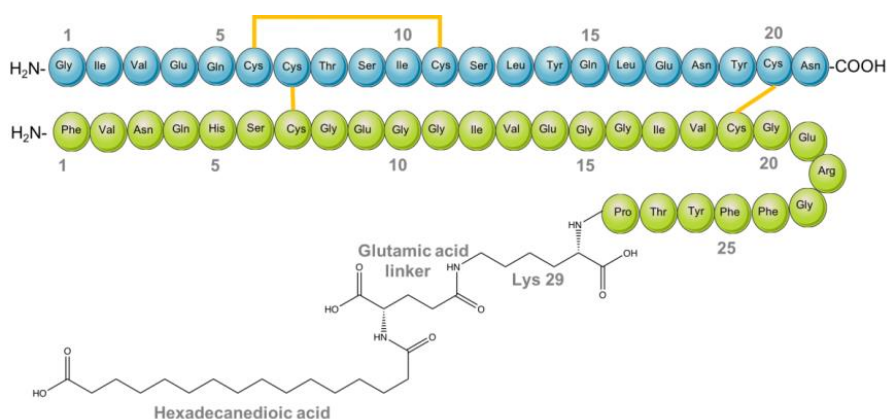


Figura 13: estructura de la insulina Degludec de Novo Nordisk (Tresiba®).

En esta insulina la cadena de ácido graso se insertaría con un ácido glutámico de enlace que une la lisina en la posición 29 con ácido hexadecanodioico, perdiendo también la treonina en 30, como puede verse en la Figura 13 (Haahr y Heise, 2014).

A la par que la aprobación de Degludec, se estudió la posibilidad de pegar la insulina Lispro en un análogo que en sus primeros pasos recibió el nombre de PEGLispro (Akbarian et al., 2018).

Estos estudios debieron abandonarse con posterioridad debido a los efectos adversos hepáticos detectados en los pacientes diabéticos tratados con este análogo. Entre ellos, sospechas de esteatosis hepática y esteatohepatitis no-alcohólica (Sharma et al., 2019).

Con todo y a pesar de las innovaciones, las insulinas de los 90 y los recientes 2000, llegaron para quedarse, en el intento por mimetizar el control natural de la glucemia de la insulina endógena. Atrás quedó el concepto de dosis única diaria, para pasar a tratar al paciente diabético con una dosis de insulina basar de acción prolongada y otra u otras dosis en bolo que imitasen el efecto ayuno-liberación prandial (Woo, 2015).

La aún vigente insulina humana convencional (Humulin R® de Lilly y Novolin R® de Novo Nordisk), pasaría a un segundo plano como insulina de acción corta, junto con la NPH (Humulin N® de Lilly y Novolin N® de Novo Nordisk) (Zerrenner et al., 2007), cuya acción podría considerarse algo más intermedia. Esto es porque ambas abarcan de forma muy imprecisa tanto el tratamiento en bolo prandial como el basal, siendo mucho más dirigidos, a cada uno de estos componentes, el tratamiento mediante análogos (Hirsch, 2005).

Los análogos a su vez estarían clasificados en acción rápida/inmediata, corta, intermedia y de acción larga. De esta forma, los análogos de acción inmediata serían las insulinas Lispro, Aspart y Glulisina (Home, 2012), como hemos dicho anterior mente la de acción corta sería la insulina convencional o regular, las intermedias NPH e isofánica y finalmente las de acción larga Glargina, Detemir y Degludec. Sus características pueden verse en la siguiente Tabla 1.

También empezó a surgir el concepto de si podrían unificarse las insulinas, de forma que pudiese combinarse una para efecto basal y otra para el efecto prandial, de esta forma también surgieron las insulinas premezcladas (Tabla 1). Este tipo de insulinas, se formulan en un intento de recuperar la ventaja de dosis única diaria que se tenía con las insulinas animales naturales.

Esto suponía un reto galénico hasta hace poco tiempo, ya que las insulinas basales (isofánica y NPH) no podían mezclarse con otras insulinas. Por tanto, en las insulinas premezcladas una parte de la insulina de acción rápida se protamina para convertirla en una insulina de acción intermedia, obteniéndose una serie de insulinas bifásicas: BHI (biphasic human insulin), Humalog Mix 25®, Humalog Mix 50® y BIAsp 30®, como se aprecia en la Tabla 1 (Sharma et al., 2019).

Tabla 1: Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de las principales insulinas en el mercado a fecha 2019 (Sharma et al., 2019).

Análogos Insulina		Inicio de acción	Tiempo de alcance de máximo efecto	Duración del efecto	
Rápidas/ Inmediatas	Lispro (Humalog®)	~ 15 min	30 – 70 min	2 – 5 h	
	Aspart (Novolog®/Novorapid®)	10 – 20 min	1 – 3 h	3 – 5 h	
	Glulsine (Apidra®)	10 – 20 min	~ 55 min	~ 6 h	
Acción corta	Regular (Humulin R®/Novolin R®)	~ 30 min	1,5 – 3,5 h	7 – 8 h	
Acción Intermedia	Insulina isofánica	1,5 – 4 h	2,8 – 13 h	Hasta 24 h	
	NPH (Humulin N® / Novolin N®)				
Acción larga	Glargina (Lantus®)	1 – 3 h	Sin pico	Hasta 24 h	
	Detemir (Levemir®)	1 – 2 h	6 – 8 h	Hasta 24 h	
	Degludec (Tresiba®)	0,5 – 1,5 h	Sin pico	Hasta 48 h	
Insulinas mezcla	Insulina humana premezclada	NPH/Regular 70-30 (BHI)	30 – 90 min	1,5 – 6,5 h	18 – 24 h
		ProLispro/Lispro Humalog® 75-25 (Humalog Mix 25®)	10 – 30 min	0,5 – 4 h	Hasta 24 h
	Análogos premezclados	ProLispro/Lispro Humalog® 50-50 (Humalog Mix 50®)	10 – 30 min	0,75 – 2 h	Hasta 24 h
		ProAspart/Aspart Novomix® 70-30 (BIAsp 30®)	10 – 20 min	1 – 4 h	Hasta 24 h

4.5 Avances en la administración I: La jeringa, la protagonista absoluta de la insulino terapia

Junto con los avances en el tratamiento con insulina, también evolucionaron las formas de administración de la misma, para adaptarse a la conveniencia de los pacientes, intentando evitar los temidos picos de hipoglucemia y facilitando de forma progresiva la adherencia y buscando la forma de evadir la incomodidad de las inyecciones.

Las primeras jeringas existentes y empleadas en el tratamiento de la diabetes eran jeringas estándar de tamaño bastante grande, con émbolos y agujas de gran calibre (Figura 14). Se trataba de dispositivos usados para otros fines médicos que tuvieron que adaptarse a este nuevo tratamiento emergente en 1921. Uno de sus mayores problemas, era que a pesar de poder reutilizarse, no eran correctamente esterilizadas (Kesavadev et al., 2020).



Figura 14: jeringa metálica de gran calibre, disponibles antes de los avances de 1924.

La primera jeringa diseñada, específica, para la diabetes sería ideada por el laboratorio Becton Dickinson en 1924, adoptando una forma similar a la jeringa de cristal que podemos ver en la Figura 7 (Fry, 2012). En esta línea Novo Nordisk también pondría en el mercado su propio dispositivo en 1925. Llamaron a su jeringa NovoSyringe® (Kesavadev et al., 2020). Estas eran jeringas de cristal reutilizables, que el paciente solía llevar en estuches metálicos como el que aparece en la Figura anteriormente mencionada.

Hasta 1954, este tipo de jeringas fueron las únicas disponibles y el avance tecnológico estuvo más centrado en la formulación, que en la administración. Becton Dickinson entonces, lanza su primera jeringa desechable de cristal, la jeringa Hypak® (Figura 15) y sólo un año después, en 1955 el laboratorio Roehr Products Inc., introduciría la jeringa Monoject® (Kroon, 2009), fabricada en su totalidad con material plástico (Kesavadev et al., 2020).



Figura 15: jeringa Hypak® desechable, primera jeringa de cristal desechable para diabetes.

El laboratorio Becton Dickinson siguió en el camino de la innovación en los dispositivos de administración de insulina, e introdujo la jeringa Luer Lok® de 1ml (Figura 16), tanto con aguja desechable, como permanente (Fry, 2012; Kesavadev et al., 2020).

Para mediados de los 60, empezaron a estar disponibles una gran variedad de jeringas desechables de plástico de numerosos vendedores. Su gran ventaja residía en la reducción del dolor de la inyección y una mejora de la adherencia, debido a esto, en los pacientes diabéticos. También se redujeron las infecciones derivadas de la pobre esterilización de las jeringas reutilizables. En 1970, el laboratorio Becton Dickinson lanzaría al mercado la primera jeringa para insulina de una sola pieza, con aguja integrada, de plástico y desechable (Shah et al., 2016).

De todas formas, estas jeringas, sobre todo aquellas reutilizables, generaban problemas de dosificación al quedarse retenida cierta cantidad de líquido tanto en la aguja como en el pivote (*dead space*), cuando el émbolo está totalmente presionado (Hall et al., 1984). Esto hacía aún



Figura 16: jeringa Luer Lok de BD® sin aguja, fabricada en cristal.

más complicado el tratamiento del paciente diabético, unido a los problemas que ya hemos ido desglosando en apartados anteriores con la formulación (Kesavadev et al., 2020).

Debido a esto, la investigación en las jeringas siguió adelante. El laboratorio Becton Dickinson añadió a sus creaciones nuevos atributos de seguridad, lo que resultó en el lanzamiento al mercado de la jeringa de insulina Safety-Lok® en 1988 (Figura 17) (Exchange Suppliers, s.f.).



Figura 17: jeringa Safety Lok sin aguja, fabricada en plástico, anti "dead space".

Más tarde, y ya virando el periscopio hacia la mejor adherencia y autogestión del paciente, en 2012, también el laboratorio Becton Dickinson volvería a embarcarse en una mejora de sus jeringas que resultaría en la Veo® (Figura 18), con una aguja de calibre Ultra-Fino (Exchange Suppliers, s.f.; Kroon, 2009), de 6mm que evita las inyecciones intramusculares de insulina no deseadas, así como suaviza la fuerza del émbolo, para administraciones de gran cantidad de fórmula (Kesavadev et al., 2020).



Figura 18: jeringa Veo® ultrafina 6mm, desechable, fabricada en materiales plásticos.

De todas formas, aunque el avance en estas formas clásicas de administración queda patente, y las jeringas con aguja corta de 8mm, 6mm y 5mm (Figura 19), son ahora las de uso más extendido en insulinoterapia, están quedando cómo una forma de administración obsoleta, que, a pesar de todo, estuvo vigente durante más de 50 años (Aronson et al., 2013).

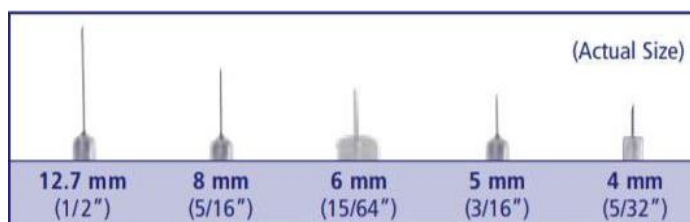


Figura 19: diferencias de tamaño de agujas disponibles en el mercado para jeringas de insulina.

Su objetivo enraíza en evitar las inyecciones intramusculares no deseadas que pueden producirse con la de 12,7mm.

Estos dispositivos, requieren de un gran entrenamiento, para evitar los errores de dosificación, están asociados a un impacto psicológico negativo y dificultades en la adherencia, por lo que se han ideado otras formas de empleo de estos dispositivos a través de puertos de administración

como el i-Port Advance® cuyo lugar de adhesión debe cambiarse cada tres días (Khan y Alswat, 2019; Wang et al., 2021).

Este puerto inserta una pequeña cánula bajo la piel que permite realizar las inyecciones a través de un tabique (Khan y Alswat, 2019). De esta forma, se previene el contacto directo de la jeringa con la piel, haciendo la administración más amable al paciente (Wang et al., 2021).

4.6 Avances en la administración II: de la pluma a la combinación con la monitorización continua (CGM).

Uno de los verdaderos hitos en la administración de insulina fue el desarrollo de las plumas o lápices precargados. El primero de ellos sería el NovoPen® de Novo Nordisk nacido en 1985 (Wang et al., 2021) (Figura 20) y seguido muy de cerca por su segunda versión el NovoPen 2® en 1988 (Kesavadev et al., 2020).



Figura 20: primera pluma de Novo Nordisk, NovoPen® 1985 con cartuchos.

Este último dispositivo presenta un marcado que ajusta la dosis requerida de una forma mucho más precisa, simple y conveniente para el paciente que las jeringas (Singh et al., 2018). De forma general, las plumas constan de tres partes fundamentales: un cartucho de insulina, una pequeña aguja desechable y un sistema incremental de dosis de “un clic por unidad” (Novo Nordisk, 2011).

Estas plumas pueden ser reutilizables o desechables, teniendo las reutilizables la posibilidad de cambio en el cartucho de insulina, las desechables, sin embargo, tienen el cartucho precargado y se desechan después del uso (Kesavadev et al., 2020).

Un ejemplo de estas últimas plumas sería la NovoLet® de Novo Nordisk (Figura 21) aparecida en el mercado en 1989, que se convertiría en la primera pluma precargada de insulina, desechable, disponible en el mercado (Rex et al., 2006). La gama NovoLet® abarca varios análogos de insulina, que pueden diferenciarse por una gama de colores destinada a este efecto (Kesavadev et al., 2020).



Figura 21: imagen de prospecto de NovoLet® con explicación de las partes de la pluma 1989.

A pesar de que está demostrado que la insulina se adsorbe sobre la superficie de plástico de estos dispositivos, teniendo en cuenta este factor, puede llegarse a calcular una concentración adecuada y precisa si se prepara correctamente la mezcla. Este es el motivo, por el que las plumas mejoraron la exactitud de la dosificación y la estabilidad de la glucemia incluso a pesar de los cambios de cartucho (Kesavadev et al., 2020). Frente a las jeringas, ofrecen mejor flexibilidad, exactitud, discreción y coste-efectividad a largo plazo contribuyendo a la adherencia y persistencia del paciente en el tratamiento (Kroon, 2009).

La primera generación de plumas de insulina estuvo disponible en el mercado durante la década de los 90. Desde entonces estos dispositivos han presentado mejoras evidentes, incluyendo la incorporación de agujas más finas que reducen la percepción de dolor (Brunton, 2008).

En 1992, aumentando la familia NovoPen®, Novo Nordisk lanza al mercado NovoPen 3® (Figura 22) un dispositivo con una mejora en el selector y su pulsador que permitía una menor pérdida de rendimiento en las dosis de insulina, al realizar reajustes de dosis (Hyllested-Winge et al., 2016; Novo Nordisk, 2011). Esta pluma, aparte de presentar mejoras en su funcionalidad, también sería más económica que sus antecesoras (Brunton, 2008).

No mucho más tarde, le seguirían a NovoPen 3[®] algunas otras versiones orientadas a otros segmentos poblacionales como pudieron ser NovoPen 1'5[®] (Figura 22) y NovoPen Junior[®] (Kroon, 2009) totalmente destinadas a la población diabética infantil, y a administrar dosis en incrementos de media unidad. Estas plumas serían versiones más pequeñas de la NovoPen 3[®] que portaban cartuchos de insulina de menor tamaño. Estos dispositivos verían la luz en 1996 y 2003, respectivamente (Hyllested-Winge et al., 2016).



Figura 22: NovoPen[®] 1.5 y NovoPen[®] 3 de arriba abajo, puede apreciarse la diferencia de tamaño entre ambas plumas.

En la línea de estudio de la administración de incrementos de dosis de media unidad, en Novo Nordisk surgió la idea de crear una pluma que, como las juveniles, permitiese la administración de estas dosis intermedias de manera que pudiese reajustarse la glucemia de una forma más exacta con incrementos de 0'5UI (Hyllested-Winge et al., 2016). Así se desarrolló y se puso en el mercado en 1999 NovoPen 3 Demi[®] y más tarde en 2005, NovoPen 4[®] (Kesavadev et al., 2020).

Este sistema, después se mantendría y perfeccionaría para la línea FlexPen[®] que vería la luz por primera vez en 2001, y sería exclusivamente una línea de plumas precargadas (Kesavadev et al., 2020). Por su parte, los laboratorios Lilly lanzarían la línea de plumas Humapen[®] Ergo a principios de los 2000 sin mucho éxito comercial (Brunton, 2008).

Las otras grandes compañías involucradas en el desarrollo de la insulinoterapia, Lilly y Sanofi, también pondrían en el mercado sus primeras plumas precargadas en 2007 y 2008 respectivamente (Hyllested-Winge et al., 2016). Estas nuevas líneas de plumas recibirían los nombres de Kwikpen[®] en el caso de Lilly y SoloSTAR[®] en el de Sanofi (Figura 23 y Figura 24, respectivamente) (Kroon, 2009).

En 2007, Lilly desarrollaría también la HumaPen LUXURA HD®, que además sería una pluma reutilizable y para pacientes que necesitaban de reajustes de dosis incrementales de media unidad, desde las 0'5 a las 30 UI/ml (Kroon, 2009).



Figura 23: Insulina Humalog® en dos versiones similares de la Kwikpen® de Lilly.



Figura 24: Insulina Lantus® en dos versiones similares de la SoloSTAR® de Sanofi.

Con todo, Novo Nordisk siguió llevando la batuta en el desarrollo de estos dispositivos, ideando la forma de reducir en un 30% la fuerza necesaria para la inyección en sus FlexPen®, que en 2008 incorporarían el código de color para diferenciar los dispositivos precargados con las diferentes insulinas disponibles en el mercado (Brunton, 2008).

En 2008 también mencionaremos la aparición de la línea OptiClik® de Sanofi-Aventis, en la que el cartucho se cargaba con un clic sonoro, en lugar de mediante un sistema de rosca como el de la mayoría de plumas, y el botón dispensador se bloqueaba al finalizar la inyección completa de la dosis, dando la seguridad de una correcta dosificación al paciente (Kroon, 2009). Esta línea sería retirada en 2012, junto al OptiPen® y OptiSet®, ya que Sanofi-Aventis decidiría apostar solo por dos líneas principales: SoloSTAR® y ClikSTAR® (MIMS, 2012).

Para 2011, saldría una reinención de la FlexPen®, la FlexTouch®, donde Novo Nordisk como puede apreciarse en la Figura 25, sustituiría el selector extensible de la primera pluma, que requería de gran fuerza de presión para la administración de la dosis, por un selector integrado en la carcasa, con un botón que se activa al toque, facilitando el uso de este dispositivo por el paciente (Wielandt et al., 2013).



Figura 25: *Insulina NovoRapid® en precargada en FlexTouch® (arriba) y FlexPen® (abajo) donde pueden apreciarse las diferencias entre ambas plumas de Novo Nordisk.*

Lilly pondría a punto una nueva versión de sus Humapen® con la salida en 2014 de Humapen SAVVIO® junto con los laboratorios Boehringer Ingelheim, un dispositivo cuyo valor principal era su diseño discreto, que favorecía la adherencia del paciente al minimizar la barrera mental de la necesidad de inyectarse las dosis de insulina (Mukherjee, 2014).

Desde el 2017, Lilly también comercializaría una versión Junior de su KwikPen®, considerada la más pequeña y ligera de sus competidoras en el mercado (Da Hee Han, 2017). Desde este mismo año, a pesar de que durante casi tres décadas las concentraciones máximas que llegaban a administrar las plumas de insulina era de unas 100 UI/ml, se empezaron a fabricar nuevas plumas a más alta concentración como Humalog® 200 UI/ml precargada en KwikPen® (Lilly) (PTI Agency, 2017), Tresiba 200 UI/ml en FlexTouch® (Novo Nordisk)(Gudiksen et al., 2017) y Gla-300 (Glargina, 300 UI/ml) en la SoloSTAR® (Sanofi) (Pohlmeier et al., 2017).

A modo resumen, en la Figura 26, podremos apreciar los dispositivos pluma con las insulinas mezcla/ análogos existentes en 2017 en el mercado español. La mayoría de estas insulinas están descritas en el desarrollo de esta revisión, a excepción de Toujeo® y Abasaglar® (otros nombres comerciales para insulina Glargina) (Morales-Portillo, 2017).



Figura 26: dispositivos precargados y código de colores para las diferentes insulinas, análogos y mezclas disponibles en el mercado. Diapositiva obtenida de Slideshare para un curso del Colegio de Médicos de Sevilla a 02/06/17 (Morales-Portillo, 2017).

InnoLet[®] de Novo Nordisk (Figura 27) no es un dispositivo-pluma como tal, pero funciona de una manera similar a estas. De hecho, a pesar de su diseño, está incluido en el grupo de las plumas precargadas (NovoNordisk, 2001), es un dispositivo que consta de un selector de dosis de tamaño más grande que las plumas convencionales, pensado para el manejo más fácil de personas mayores o con problemas de visión (NovoNordisk, 2015). Si bien podríamos decir que es la más aparatosa de las plumas de Novo Nordisk aún sigue vigente en el mercado desde el 2001.

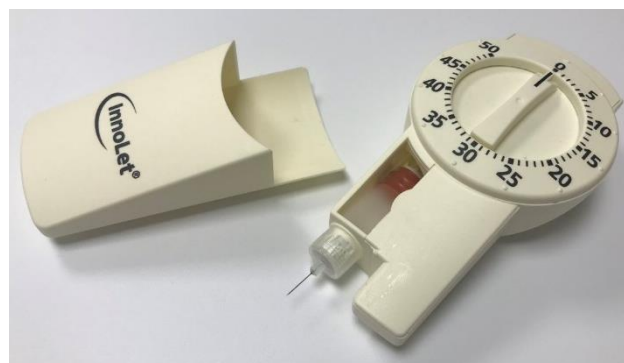


Figura 27: dispositivo-pluma InnoLet[®] abierto, mostrando el inyector y el selector de dosis de gran tamaño.

4.6.1 Smart pens: plumas inteligentes, digitalización de la administración de insulina y su enlace con la CGM.

A partir de 2007, en plena primera década del siglo XXI, era de esperar que, así como todo alrededor empezaba a ser digital, también empezase a serlo la administración de insulina. En

busca de la mejor adherencia del paciente, su comodidad y de derribar barreras psicológicas, generando un hábito atractivo para los pacientes en la propia dosificación de la insulina, empiezan a surgir las plumas digitales.

La primera característica digital de estos nuevos dispositivos fue incorporar una memoria multidosis, que permitía guardar fecha, hora y cantidad administrada en las dosis previas. Además, incorporaban un puerto USB o conectividad Bluetooth® para una monitorización más eficiente (Kesavadev et al., 2020).

En esta nueva era digital, Eli Lilly®, adelantaría al prácticamente líder absoluto de los avances en dispositivos pluma, Novo Nordisk, lanzando al mercado HumaPen MEMOIR® (Figura 28) la primera pluma inteligente con base de datos de memoria (Kroon, 2009).



Figura 28: pluma inteligente HumaPen MEMOIR® con panel digital de registro de datos.

En un intento por seguir monopolizando el mercado de las plumas, Novo Nordisk desarrollaría NovoPen® Echo (Figura 29), la primera pluma con memoria digital, que además permitía reajustes de dosis con incrementos de media unidad, estando disponible desde 2010 (Olsen et al., 2010). Además, añade otras ventajas como atributos destinados a llamar la atención de la población diabética más joven e indica el tiempo transcurrido desde la última dosis (Kesavadev et al., 2020).



Figura 29: pluma inteligente NovoPen® Echo de Novo Nordisk

NovoPen® Echo llegaría a retirar del mercado a su propio antecesor, NovoPen® Junior en 2013 y a desbancar a la HumaPen LUXURA HD® (Figura 30) por el demostrado incremento de satisfacción y adherencia entre la población pediátrica a esta pluma (Close, 2010).



Figura 30: pluma HumaPen® LUXURA HD de Lilly

También, en 2012, estaría disponible de parte de Novo Nordisk, la NovoPen® 5 (Figura 31) destinada a sustituir a su versión 4 e incorporando, cómo no, las nuevas ventajas de la función de memoria (European Pharmaceutical Review, 2013).



Figura 31: pluma inteligente NovoPen® 5 de Novo Nordisk

La unión a la CGM llegaría en 2017, con una nueva generación de plumas no sólo “inteligentes”, sino además “conectadas”, se superaría la barrera de la memoria de almacenamiento para incorporar a los dispositivos una tecnología que permite conexión Bluetooth® o NFC® a una interfaz de smartphone, con la que el paciente podría registrar sus dosis, además añadiendo avisos de la aplicación para la inyección de bolos (Freed, 2019).

InPen® System (Figura 32) sería el pionero de su clase un dispositivo desarrollado por el laboratorio Companion Medical, compañía absorbida por el laboratorio Medtronic en 2020 (PMFarma, 2020).



Figura 32: pluma conectada InPen® de Companion Medical, ahora Medtronic junto a app de smartphone.

Este tipo de plumas permite, además, la asociación a través de la interfaz en el smartphone con dispositivos de monitorización continua y con plataformas de gestión de datos de diabetes en la nube como mySugr app® la aplicación de los Accu-Chek® de laboratorios Roche, diasend® de laboratorio Glooko AB o FreeStyle LibreLink® de laboratorios Abbot (Freed, 2019) (Sangave et al., 2019). Las plumas compatibles con estas plataformas son parte de las series ya mencionadas de Novo Nordisk: NovoPen® 6 y NovoPen Echo® Plus (Figura 33) (NovoNordisk, 2020).

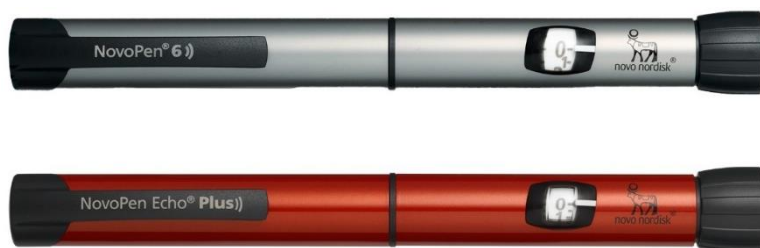


Figura 33: plumas de Novo Nordisk con tecnología Bluetooth®, NovoPen® 6 y NovoPen® Echo Plus.

A pesar de otros grandes avances en la tecnología de administración de insulinas, como veremos en los siguientes epígrafes, las plumas, son aún hoy el dispositivo preferido por muchos pacientes diabéticos a la hora de tratar su dolencia.

4.7 Bombas de Insulina: infusión continua intraperitoneal, infusión subcutánea continua, parches-bomba, y terapia de bombeo aumentada por sensores

Las bombas de insulina son, sin lugar a duda, los dispositivos más avanzados de administración de insulina. No obstante, es recomendable evaluar el estado psicológico de los pacientes antes de iniciar el tratamiento, para asegurar su adherencia, su predisposición al uso del dispositivo, etc. (Peters et al., 2016).

Estas bombas suelen programarse de forma específica para cada paciente con unos niveles de insulina basal determinados (para la infusión continua) y otros incrementales (en bolo) programados antes de las comidas (Medtronic, 2020).

La tecnología de las bombas de insulina no llegará al paciente diabético hasta finales de la década de los 70, y estaban únicamente indicadas, en un principio, para aquellos pacientes con diabetes tipo 1. El objetivo principal de estos primeros dispositivos, fue la imitación del funcionamiento fisiológico de la liberación de insulina por el páncreas (Kesavadev et al., 2020).

El Dr. Arnold Kadish sería el primer científico en diseñar una bomba de insulina en 1963. Esta primera bomba resultó ser demasiado voluminosa para resultar práctica, ya que debía llevarse a cuestas como una mochila (Figura 34) (Cobelli et al., 2011).



Figura 34: Dr. Arnold Kadish, mostrando su primera bomba de insulina portátil.

Algo similar le ocurrió al Dr. Ernst Friedrich Pfeiffer, en 1974, cuando ideó una bomba de insulina intravenosa, con circuito cerrado y monitorización continua de glucosa. También resultó ser un aparato ciclópeo y de complicado manejo, que hacía muy difícil el uso por el paciente medio. No obstante, sentaría la primera piedra de estudios posteriores sobre la viabilidad de sistemas de circuito cerrado (*closed-loops*) para el control de la glucemia. Esta bomba recibiría el nombre de “Biostator” (Figura 35) (Cobelli et al., 2011; Kesavadev et al., 2020).



Figura 35: Dr. Ernst-Friedrich Pfeiffer, a la izquierda, junto al Biostator® “portátil”, fabricado con la colaboración de Ames®.

Posteriormente, en 1976, fue Dean Kamen quién diseñaría la primera bomba de insulina verdaderamente portátil que daría paso a la instauración de la terapia con bombas de insulina en ese mismo año. Este primer dispositivo recibió dos nombres “blue brick” y “autosyringe” (Figura 36) (Allen y Gupta, 2019).

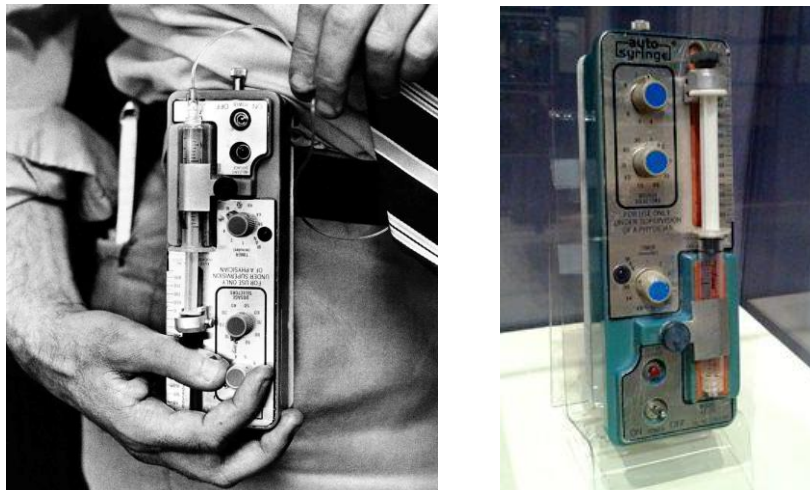


Figura 36: Autosyringe® bomba de insulina portátil desarrollada por Dean Kamen, también llamada Blue Brick, por su color turquesa, que puede apreciarse a la derecha.

Desde la bomba de Kamen, se han ido desarrollando varios tipos de bombas, con diferentes funcionamientos y desempeños, y dirigidas a diferentes segmentos de población. A continuación, haremos una revisión de sus características y principales indicaciones.

4.7.1 Infusión continua intraperitoneal (ICIP)

Esta vía de administración, como hemos dicho previamente, lleva en investigación desde 1970. Su objetivo radica en la infusión de insulina directamente a la cavidad peritoneal y en un principio se creyó la mejor vía de administración por el simple hecho de que, hasta la fecha, era la que mejor imitaba el funcionamiento fisiológico de la secreción de insulina (García-Verdugo et al., 2017).

La primera bomba evaluada clínicamente sería la bomba de la compañía SOOIL en 1979, por el Hospital Universitario Nacional de Seoul (Figura 37) (SOOIL, 2020) y cuatro años más tarde en 1983 la compañía Medtronic comercializaría su primera bomba de insulina, la Minimed® 502 (Figura 38). Este aparato tendría mejoras sucesivas significativas en cuanto a tamaño y programabilidad y representó un importante hito en la evolución de las bombas de insulina (Duckworth et al., 1992).



Figura 37: bomba de insulina portátil de SOOIL® lanzada al mercado en 1979.

Medtronic continuó su investigación, mejorando sus bombas y lanzando al mercado en 1986 la primera bomba implantable intraperitoneal de administración de insulina (Kesavadev et al., 2020). De esta forma, se absorbe la insulina de forma muy rápida y directamente al sistema portal. Este sistema fue un éxito ya que demostró una disminución de los episodios de hipoglucemia en pacientes diabéticos de tipo 1 (Duckworth et al., 1992).



Figura 38: bomba de insulina portátil de Medtronic® de 1983, Minimed® 502.

Ya con la llegada del nuevo milenio, se desarrollaron dispositivos con mejoras en la memoria y en la vida de las baterías. Estos avances que en un principio prometían, se verían truncados a la llegada del MIP® 2001, también de la serie MiniMed® de Medtronic. Se reportó que este dispositivo comenzó a dar problemas tanto a nivel de la bomba, como del catéter, que resultaron en eventos de infradosificación (Renard et al., 1996). Esto podía ser debido a una tolerancia derivada del uso extendido de la bomba intraperitoneal implantada. Aun así, Medtronic lanzaría al mercado algunos otros dispositivos de ICIP, como el Minimed® MIP2007C (Figura 39) (Giménez et al., 2018).



Figura 39: bomba de insulina implantable de Medtronic® de 2007, también serie Minimed®, modelo MIP2007C.

Medtronic y otras compañías como laboratorios Roche siguieron apostando por la infusión intraperitoneal, en el caso de esta última con el Accu-Chek® Diaport system® (Kesavadev et al., 2020). Estos dispositivos comparten algunas diferencias y similitudes: aunque ambos son sistemas de infusión intraperitoneal, el Minimed® se implanta bajo el tejido subcutáneo y en el lugar de implantación se abre la cavidad intraperitoneal, donde el catéter es insertado y cuidadosamente dirigido hacia el hígado, el reservorio de la bomba se rellenará transcutáneamente, cada 3 meses, con insulina concentrada (Giménez et al., 2018).

Por otro lado, el Diaport system® es un puerto percutáneo anexo a una bomba externa, así se permite la infusión de insulina a la cavidad intraperitoneal a través de la bomba de Accu-Chek® y un set de infusión (Giménez et al., 2018).

Las limitaciones de esta ruta, además de la ya mencionada con el MIP® 2001, también abarcaban naturaleza invasiva, bloqueo de la cánula, alto coste, trombosis de la vena portal, e infección intraperitoneal. Con todo, el balance riesgo-beneficio no compensaba los posibles efectos adversos de la ruta por lo se suspendió la comercialización de estos dispositivos en 2007 (Hoskins, 2019).

4.7.2 Infusión subcutánea continua (ISCI)

Las bombas de ISCI, son dispositivos mucho más caros que las plumas, que necesitan de un proceso de aprendizaje y entrenamiento más lento y una mayor motivación para su uso (Kesavadev et al., 2020). Sin embargo, desde la década de los 2000, se observa una clara tendencia al alza en el uso de bombas de insulina sobre todo entre pacientes diabéticos de tipo 1. Esto podría deberse a que estos dispositivos disminuyen la “carga” del tratamiento sobre los pacientes, proporcionando un estilo de vida más flexible y proporcionando un mejor control de la glucemia (Easa et al., 2019).



Figura 40: bomba de infusión subcutánea continua modelo T: Slim X2® de Tandem en el que podemos ver las partes de una bomba ISCI.

Las bombas ISCI suelen constar de unas partes definidas como son: el reservorio de insulina, el aparato de infusión y un catéter para hacer llegar la insulina de forma continua según los requerimientos diarios de cada individuo (Figura 40) (Medtronic, 2020). Generalmente, sólo se usan insulinas de acción rápida (lispro, aspart y glulisina) para este tipo de dispositivos, una fracción se infunde de forma basal, mientras que el usuario puede dosificarse dosis complementarias en bolo tras las comidas o aumentos de glucemia inesperados (Easa et al., 2019).



Figura 41: bomba de infusión subcutánea continua modelo DANA-R® de SOOIL.

Las ventajas de estos sistemas son, que evita las variaciones asociadas a la profundidad de las inyecciones y a los diferentes lugares de inyección, típicos del resto de inyecciones subcutáneas

convencionales. De esta forma, el lugar de infusión sólo debe ser cambiado cada 2 o 3 días (Kesavadev et al., 2020). Esto, por tanto, significa también la eliminación de las inyecciones múltiples a lo largo del día (Easa et al., 2019).

Las nuevas generaciones de bombas externas nacen de forma paralela a las bombas de infusión intraperitoneal, en la década de 1990. En comparación estos dispositivos eran más pequeños, compactos, manejables y eficaces que los primeros y también presentaban una tecnología más avanzada (Skyler et al., 2007).

Contaban con calculadoras de bolo incorporadas, interfaz compatible con ordenadores y alarmas. Algunos ejemplos de estas bombas que aún hoy siguen disponibles en el mercado son las de Medtronic con su serie MiniMed®, T: Slim® de Tandem (Figura 40), compañía que aparece por primera vez en la carrera por la perfección de la insulino terapia, DANA R® de la ya mencionada y pionera SOOIL (Figura 41), Cellnovo® (Figura 42) cuyo nombre comparten bomba y compañía; la Accu-Chek Solo Micropump® (Figura 43) de los veteranos en monitorización de glucemia Roche y otro nuevo miembro de grupo, Ypsomed® de Ypsomed Selfcare Solutions (Figura 43) (Magennis, 2021).



Figura 42: bomba de infusión subcutánea continua de Cellnovo®.

En 2003 Medtronic sería la primera de estas grandes empresas en desarrollar la primera bomba de infusión subcutánea inteligente, a la que llamaron Minimed® Paradigm 512 (Figura 44). Esta bomba llevaría ya un sistema de monitorización acoplado, al que llamaron Paradigm Link®, que se encargaría de realizar mediciones en continuo de glucemia, enviadas de forma inalámbrica a la bomba, donde una calculadora automática de bolos sugiere y calcula la(s) dosis de la forma más precisa y personalizada posible (Medtronic, 2021).

Como hemos mencionado anteriormente, las bombas de insulina se desarrollaron en un primer momento únicamente para diabéticos de tipo 1, pero con el avance de la tecnología este tipo de terapia se fue extendiendo y adaptándose también para aquellos pacientes diabéticos de tipo 2 (Griffin y Hieronymus, 2014). Esto se debe a que la infusión subcutánea continua mejora los perfiles de glucemia con menores variaciones, menor riesgo de hipoglucemia y mejores resultados metabólicos (menor glicosilación de hemoglobina, mejora en disfunción eréctil derivada de diabetes...) (Pickup et al., 2017; Maiorino et al., 2018).



Figura 43: bombas de infusión subcutánea continua Accu-Chek®Solo micropump® e Ypsopump® de Ypsomed®, en la que pueden verse claramente partes de las bombas, como reservorio de insulina, cánula, y parche con microaguja.

En definitiva, y de forma general está demostrado que las bombas de insulina mejoran la calidad de vida de los usuarios adolecidos de diabetes, sin embargo, las mayores desventajas de este tipo de sistemas, como ya hemos comentado y a pesar de los grandes avances tecnológicos, son la necesidad de entrenamiento para su manejo, por la complejidad de uso, la posibilidad de desconexión, fuga, o irritabilidad cutánea comprometiendo la conveniencia de uso de las bombas de infusión subcutánea (Heinemann y Krinelke, 2012).



Figura 44: esquema explicativo del funcionamiento de Paradigm Link® y la bomba ISCI de Medtronic®: Minimed® Paradigm 512.

4.7.3 Parches bomba

Las limitaciones de los sets de infusión llevaron la investigación en formas de administración de insulina un paso más allá, hasta el desarrollo de los “parches bomba”. La idea de estos dispositivos sería la de inocular insulina subcutánea sin necesidad del sistema de infusión, siendo dispositivos aún más pequeños, ligeros y directamente adheridos a la piel del paciente con un adhesivo adecuado (Kesavadev et al., 2020).

Se componen de una cánula y el reservorio, que lleva acoplado un pequeño sistema de control remoto, que puede manejarse usando tecnología inalámbrica. Es decir, lo que antes era controlado por el set de infusión, con el monitor en el dispositivo, los botones de ajuste, etc., ahora puede controlarse de la misma manera desde el smartphone del usuario o desde un monitor no adherido o sujeto a la piel (Easa et al., 2019).



Figura 45: bomba en parche de Valeritas y descripción de las partes, dispositivo V-Go®.

El objetivo principal de los dispositivos sería el confort del paciente, aportando flexibilidad y mejoras en cuanto a comodidad, por ejemplo, a la hora de viajar. En este sentido, la compañía Insulet, lanzaría en 2011 la primera versión de Omnipod® una bomba-parche que se adhiere directamente a la piel, sin tubos, que comprime en su diseño un sistema de infusión integrado y un insertor, que se comunica también de forma inalámbrica con un sensor de CGM (Heinemann et al., 2019). Otras bombas similares disponibles en el mercado son la V-Go® de Valeritas (Figura 45) y PAQ® de CeQur (Figura 46) (Ginsberg, 2019).



Figura 46: bomba en parche PAQ® de CeQur para uso abdominal.

En 2013 saldría la más reciente versión disponible de Omnipod® hasta la fecha, en la que las mejoras más evidentes del dispositivo son la reducción de tamaño y su diseño más compacto. Además, también presenta mejoras en sus funciones, como “filtros de factores humanos” y mejoras en la corrección y cálculo de las dosis de insulina en bolo de las comidas (W et al., 2012).

4.7.4 Terapia de bombeo aumentada por sensores (bombas SAP)

La verdadera revolución en la tecnología de las bombas de insulino terapia llega en 2006 cuando Medtronic introduce el primer sistema de gestión de diabetes integrado: el Minimed® Paradigm REAL-Time system® (Figura 47), que se compone de un sensor de monitorización continua de glucosa y una bomba de insulina asociada (Kesavadev et al., 2020). Esta combinación recibe el nombre de SAP por sus siglas en inglés *Sensor Augmented Pump*, haciendo alusión a que la eficacia de la bomba se ve incrementada por la asociación con el sensor continuo de glucemia (Steineck et al., 2017).



Figura 47: bomba SAP Minimed Paradigm® Real-Time System de Medtronic® (bomba, parche y catéter + sensor CGM).

En este tipo de dispositivos, el sensor de CGM, un dispositivo pequeño y flexible inserto en el tejido subcutáneo, mide la concentración de glucosa de forma continua en el líquido intersticial. Esta información se envía a un receptor, a través del transmisor acoplado al sensor de CGM, y el receptor es el que finalmente traduce los datos en legibles para el usuario en un dispositivo, generalmente inalámbrico (Steineck et al., 2017; Easa et al., 2019).

El punto en el que estos dispositivos de CGM se asocian con las bombas, es aquel en que la bomba se convierte en el receptor de la información (Matsuoka et al., 2018). De forma que, esta medición de glucemia, aparece en la pantalla del dispositivo SAP, permitiendo al usuario el ajuste de la dosis de insulina de forma más eficaz y acorde a la glucemia que tenga en cada momento (Easa et al., 2019).

De esta forma, Medtronic siguió lanzando al mercado nuevas versiones de sus bombas, llegando en 2009 el Minimed® Veo System (*Figura 48*) (Medtronic, 2021) que además incluía un sistema de suspensión de la infusión de insulina, al que llamaron “algoritmo predictivo de suspensión por glucosa baja”, que automáticamente para la administración al llegar a un umbral mínimo prefijado de glucemia (Kesavadev et al., 2020).



Figura 48: bomba SAP Minimed Paradigm® Veo System de Medtronic.

Este dispositivo se considera un hito en el control de la glucemia por sentar el precedente de los páncreas artificiales (Kesavadev et al., 2020), proponiendo una solución eficaz contra los temidos picos de hipoglucemia, que, con la administración múltiple diaria, proporcionada por las plumas, no puede conseguirse.

4.8 Insulinización dirigida a la personalización del tratamiento: closed-loops o páncreas artificiales, la digitalización en busca de la conveniencia del paciente

Desde la implantación de la ISCI como dispositivo de tratamiento y su fácil integración con los dispositivos de monitorización, el principal objetivo de la investigación en insulino terapia ha sido asemejar lo más fielmente posible la funcionalidad fisiológica del páncreas. Así nace el concepto de páncreas artificiales (PA), “closed loops” o circuitos cerrados (NIDDKD, 2017).

De esta forma se pretende llegar a un control exquisito de la glucemia con la mínima interferencia humana, tanto del paciente como de su facultativo. Generalmente los PA son sistemas conformados por un dispositivo CGM que mide la glucemia y manda esta información a un algoritmo informático, otro algoritmo de control que analiza, interpreta y calcula la dosis de insulina requerida y por último una bomba ISCI que hace llegar la dosis según las instrucciones digitales (Kesavadev et al., 2020).

En 2013 encontramos el que podría definirse como primer ejemplo de estos dispositivos, como no podía ser de otra forma, se trata de un aparato desarrollado por Medtronic: el Minimed®

530G con sensor Enlite® (Figura 49). Este dispositivo también cuenta con la tecnología de umbral de suspensión de infusión que se perfeccionó para la infusión continua. Este dispositivo fue aprobado por la FDA para pacientes mayores de 16 años (Medtronic, 2021).

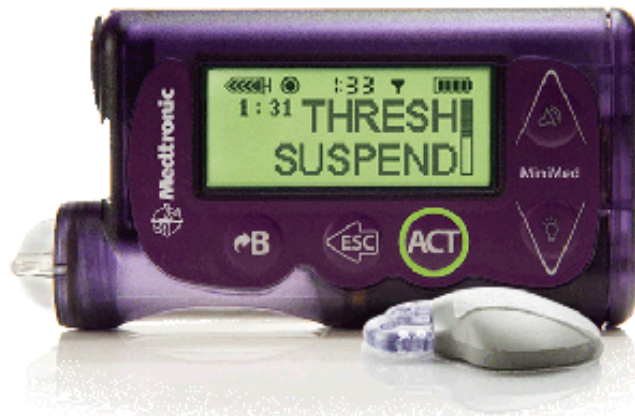


Figura 49: páncreas artificial Minimed 530g® con sensor Enlite®.

Un par de años más tarde, Medtronic mejoraría las características de este primer PA, logrando añadir características “inteligentes” como seguimiento de insulina, una barra de progreso de inyección del bolo y vida útil predictiva de la batería, en un nuevo dispositivo al que llamaron Minimed® 640G (Figura 50) (Medtronic, 2015). En este dispositivo también se encontraba presente el ya famoso algoritmo predictivo de suspensión por glucosa baja, que comercialmente recibe el nombre de tecnología SmartGuard® (Biester et al., 2017).



Figura 50: páncreas artificial Minimed 640g® con sensor y tecnología SmartGuard®.

No veríamos disponible la tecnología del PA para la población pediátrica hasta el año 2017 en el que aparece el primer circuito cerrado híbrido, el Minimed® 670G acoplado a al sensor Minimed Guardian® 3 (Figura 51), no obstante, aún estaría sólo indicado para aquellos niños mayores de 7 años (Weaver y Hirsch, 2018).



Figura 51: *páncreas artificial Minimed 670g® con sensor Minimed Guardian 3®.*

Este último sistema, configurado en modo automático, mide la glucemia basal cada 5 minutos a través de la información obtenida por el Guardian® 3 y controla la glucemia de forma estrecha a los objetivos preestablecidos específicamente para el paciente (Weaver y Hirsch, 2018).

En 2018, emerge de nuevo la compañía Insulet con un nuevo dispositivo Omnipod® que le hará la competencia a la gama Minimed®. El Omnipod® Dash System (Figura 52) integra una bomba de ISCI sin tubos, inalámbrica con tecnología Bluetooth®, resistente al agua y además con capacidad para hasta 200 unidades de insulina de 100UI (Kesavadev et al., 2020).



Figura 52: *páncreas artificial Omnipod Dash®System de la compañía Insulet.*

Se combina con un asistente de gestión de la diabetes avanzado, una app para smartphones llamada PDM. Fue reconocida como la única bomba disponible en el mercado certificada ISO para ciberseguridad y seguridad de la información personal (Business Wire, 2019).

4.8.1 Páncreas Biónicos

Los páncreas biónicos son un tipo de circuitos cerrados que consisten no sólo en una si no en dos bombas de infusión separadas, que simulan la actividad endocrina del páncreas tanto con insulina como con glucagón (El-khatib et al., 2018).

Este sistema de bomba doble se conecta a su vez con un sistema de CGM vía aplicación telefónica. EL primer dispositivo que encontramos de este tipo es el iLet® de la compañía BetaBionics (Figura 53) y por el momento esta exclusivamente destinado al tratamiento de los pacientes de tipo 1 (Kesavadev et al., 2020). Este dispositivo creado por el Dr. Edward Damiano en 2015, calcula cada 5 minutos dosis automáticas de ambas hormonas, anteriormente mencionadas, basándose en los datos aportados por el sensor de monitorización continua (El-khatib et al., 2018).



Figura 53: páncreas Biónico iLet® de la compañía BetaBionics, como puede leerse al pie de foto aún es un dispositivo que se encuentra en investigación.

De esta manera administra, con los datos recogidos, la cantidad de insulina o glucagón que el paciente necesita dependiendo de su estado de glucemia, evitando la hipoglucemia mediante el glucagón y el estrecho control de la monitorización continua (Kesavadev et al., 2020).

Aun así este dispositivo puede configurarse en modo de sólo insulina, por lo que lo clasificamos dentro de los páncreas artificiales, como un avance de estos últimos dispositivos (Ekhlaspour et al., 2019).

4.9 Nuevos avances en insulino terapia, ¿son posibles otras vías de administración no invasivas sin degradación?

En los últimos tiempos resuena en la comunidad científica la idea de buscar nuevas vías de insulinización para mejorar la adherencia del paciente y minimizar el impacto emocional de los sistemas de inyección, plumas, bombas, etc. facilitando la flexibilidad de la dosificación en el

paciente y el manejo de la medicación que en los casos anteriores requiere de un entrenamiento largo para su correcto uso (Polonsky et al., 2005).

En este sentido destacan la vía inhalatoria y la vía oral, de las que describiremos los últimos avances y sistemas en investigación, que se espera que estén disponibles en un futuro para los pacientes que padecen de esta enfermedad crónica.

4.9.1 Inhaladores de insulina

Los inhaladores de insulina permiten la administración de esta hormona vía pulmonar, bien sea a través de un dispositivo dispensador del activo en forma de polvo seco o bien en solución.

Históricamente se valoró la administración inhalatoria de insulina como alternativa a la vía subcutánea ya que ha demostrado ser más similar a la vía de secreción portal fisiológica (Vecchio et al., 2018). Fue comercializada por primera vez en 2006 y en un principio se consideró una revolución significativa para abordar la fobia a las agujas y los patrones erróneos de inyección que acababan en administración sistémica (Kesavadev et al., 2020).



Figura 54: dispositivo inhalador de insulina Exubera® de laboratorios Pfizer.

La efectividad de esta vía está sobradamente probada, sobre todo para hiperglicemia postprandial, teniendo una biodisponibilidad de 4 a 40 veces superior a otras vías de administración como la nasal, rectal, bucal y conjuntival (Sélam, 2008). Este efecto podría deberse a la alta vascularización del pulmón que también permite una rápida instauración del efecto, aunque su mecanismo de absorción es desconocido (Santos Cavaiola y Edelman, 2014).

A pesar de estas ventajas y gracias a los amplios estudios en vía pulmonar debido al desarrollo de tratamientos inhalados para el asma, se conoce que esta vía presenta una serie de

limitaciones para la insulina. Entre ellas la más importante es el tamaño de partícula (del orden entre 1 y 3 μm) (Patton, 1996), que condiciona el resto, como la profundidad que se necesita alcanzar para la absorción rápida, velocidad de sedimentación, aclaramiento, complejidad de los dispositivos, adherencia del paciente, y enfermedades concomitantes (Cefalu, 2004). A parte, también influyen en la efectividad factores respiratorios como esfuerzo inspiratorio, volumen tidal, etc (Gonda, 2006).

Dos preparaciones comercializadas de este tipo de dispositivos son Exubera[®] de laboratorios Pfizer (Figura 54) y Afrezza[®] (Figura 55) o Technosphere[®] insulín de la compañía MannKind, aunque ha habido otros tantos en desarrollo, como pueden ser AERx[®] Insulin Diabetes Management System de Aradigm Corporation y AIR[®] Insulin de Alkermes Inc. en colaboración con Lilly. Sin embargo, ninguno de estos dos dispositivos, finalmente, pasó a comercializarse (Santos Cavaola y Edelman, 2014).



Figura 55: dispositivo inhalador de insulina Afrezza[®] de Mannkind presentado con sus cartuchos con código de colores para el reconocimiento de unidades.

Como puede apreciarse por la Figura 54 y la Figura 55, entre el Exubera[®] y el Afrezza[®] la mayor diferencia es el gran giro en el diseño, pasando de un aparatoso dispositivo de gran volumen y tamaño, a un pequeño inhalador que junto con sus cartuchos cabe en la palma de la mano, siendo el dispositivo más moderno disponible en este tipo de vía de administración de insulina.

4.9.2 Formas orales de administración de insulina

Lo primero que debemos recordar en este apartado, es que la vía oral es normalmente la vía de administración preferida para cualquier tipo de medicamento, ya que es una vía que no requiere entrenamiento del paciente para su administración, es indolora y conveniente, favorece la adherencia y proporciona una gran superficie de absorción, debida a la gran longitud del tracto digestivo y sus características fisiológicas (Figura 56) (Muheem et al., 2016).

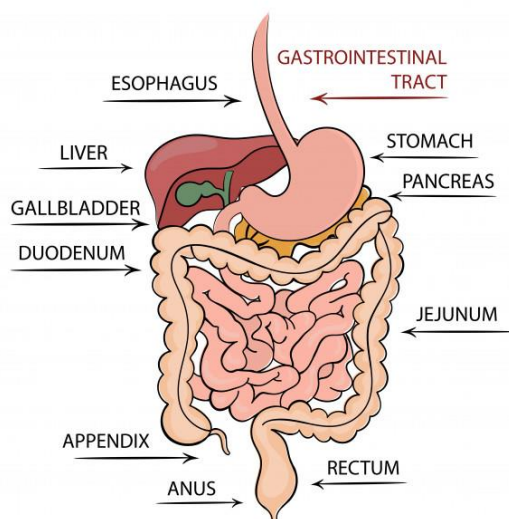


Figura 56: Tracto gastrointestinal y órganos que intervienen en el metabolismo de vía oral

El problema de la administración de péptidos de tamaño molecular relativamente grande, como es el caso de la insulina, radica en que estos deben atravesar el epitelio intestinal para absorberse, pudiendo ser degradados en el proceso, como cualquier otro compuesto de carácter proteico, por las variaciones de pH y enzimas de nuestro sistema digestivo (Macedo et al., 2020). Incluso superando la barrera de degradación enzimática, aún podríamos perder nuestro péptido de interés por el efecto de primer paso hepático (Binder et al., 1984).

Una vez analizados estos pros y contras, el reto reside en formular nuestro medicamento oral de forma que evitemos cualquier degradación, ácida o enzimática, y facilitemos el transporte a través del epitelio del tracto gastrointestinal (TGI), para que alcance circulación sistémica (Bruno et al., 2013). También, sería deseable, poder controlar o prolongar la liberación de insulina, para mantener los niveles de glucemia estables, como hemos visto que ha sido el principal objetivo a lo largo de la historia de este tratamiento (Macedo et al., 2020).

De esta forma, analizaremos las siguientes innovaciones en cuánto a la insulino terapia oral y sus avances en los últimos años:

4.9.2.1 Encapsulación en nanopartículas

Se han empleado en el estudio de esta forma de estabilización, numerosas nanopartículas. Las más comunes son las inorgánicas como el dextrano o el PLGA (Figura 57), que son biocompatibles y biodegradables (Czuba et al., 2018). Otro tipo de nanopartículas son las lipídicas, que por su carácter hidrófobo tienen una ratio baja de atrapamiento de la insulina en su matriz, estas son comúnmente llamadas SLN (Figura 58) (Wong et al., 2017).

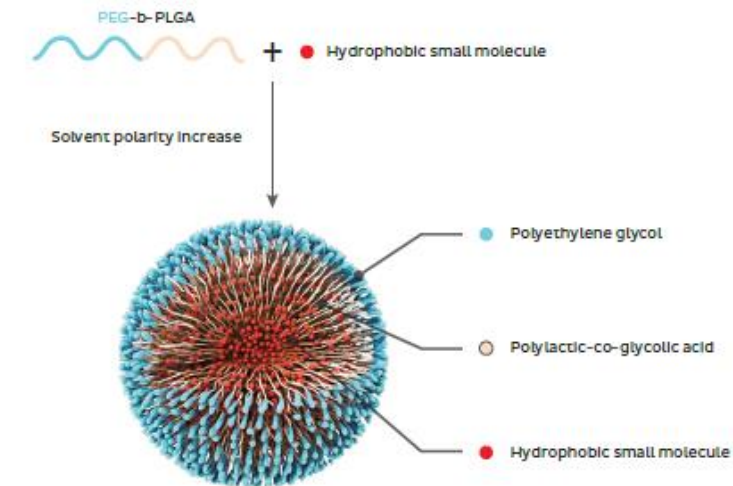


Image from: S.M. Garg, M. Pamar, A. Thomas, E. Ouellet, M. DeLeonardis, P. Johnson, A. Amstead, S. Ip, T.J. Leaver, A.W. Wild, R.J. Taylor, E.C. Ramsay "Microfluidics-based Manufacture of PEG-b-PLGA Block Copolymer Nanoparticles for the Delivery of Small Molecule Therapeutics" Controlled Release Society 2017 Poster Session

Figura 57: esquema 3D de la estructura de una nanopartícula PEG-PLGA

a) Solid lipid nanoparticles (SLN)

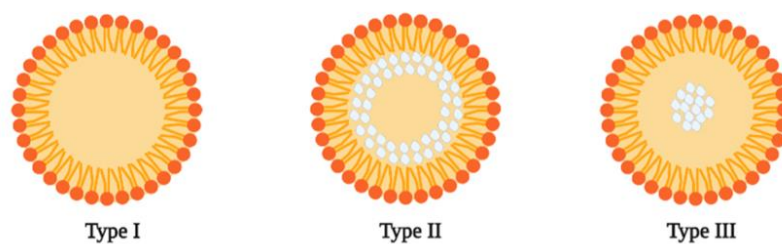


Figura 58: representación de nanopartículas tipo SLN. EL tipo I nos representa una matriz interna de tipo solución, por su homogeneidad el API (ingrediente activo farmacéutico, por sus siglas en inglés) no aparece representado. Los tipos II y III representan un SLN de corteza enriquecida en API y de núcleo enriquecido en API, respectivamente, siendo el API las esferas representadas en color blanco (Ganesan y Narayanasamy, 2017)

Con todo, para la encapsulación de insulina, se ha preferido optar por nanopartículas de tipo híbrido, que asocian la resistencia al pH, aumento de permeabilidad a través de la membrana por mucoadhesión y aumento de la lipofilia (Macedo et al., 2020).

Entre los polímeros mayormente usados a este efecto, se encuentran los alginatos, el quitosano, el ya mencionado PLGA, y lecitinas entre otros (Grigoras, 2017). El quitosano se considera uno de los polímeros ideales, por ser atóxico, biocompatible y biodegradable. Se usa en combinación con alginatos, a los que estabilizan, como recubrimiento, mejorando su estabilidad en pH ácido, optimizando la administración oral de proteínas y alcanzando la liberación intestinal de los principios activos (liberación controlada) (Figura 59) (Takeuchi et al., 2001; Goswami et al., 2014).



Figura 59: esquema de la formación de nanopartículas híbridas de alginato-quitosano para la inclusión de moléculas de insulina

De todas formas, la eficacia de la administración de insulina en estos casos, dependerá de la viscosidad, el tamaño de la nanopartícula, la temperatura de administración y la concentración de insulina encapsulada (Wong et al., 2017).

4.9.2.2 Inhibidores enzimáticos y potenciadores de absorción

A parte del uso de nanopartículas también existen otros métodos de mejora de la administración oral, una de ellas es el uso de inhibidores enzimáticos de la función proteolítica (Muheem et al., 2016).

Se ha empleado un inhibidor enzimático derivado del huevo en algunos estudios, donde se consiguieron resultados sugiriendo que este compuesto protegería a la insulina de la degradación frente a la tripsina y la alfa-quimotripsina, al menos durante una hora (Agarwal et al., 2010). Sin embargo, se necesitan grandes dosis de este inhibidor para lograr la absorción de

la hormona, lo que podría llevar a problemas de malabsorción en los pacientes (Wong et al., 2016).

Otra vía de protección son los potenciadores de absorción, capaces de causar cambios en las propias bicapas lipídicas de las células del epitelio del TGI, mejorando las absorciones trans y paracelulares (Macedo et al., 2020). Entre los ejemplos de estas moléculas potenciadoras, también encontramos el quitosano, sales biliares (Figura 60), y algunos ácidos grasos que en su mayoría tienen efectos proinflamatorios, surfactantes y quelantes (Korbecki y Bajdak-Rusinek, 2019).

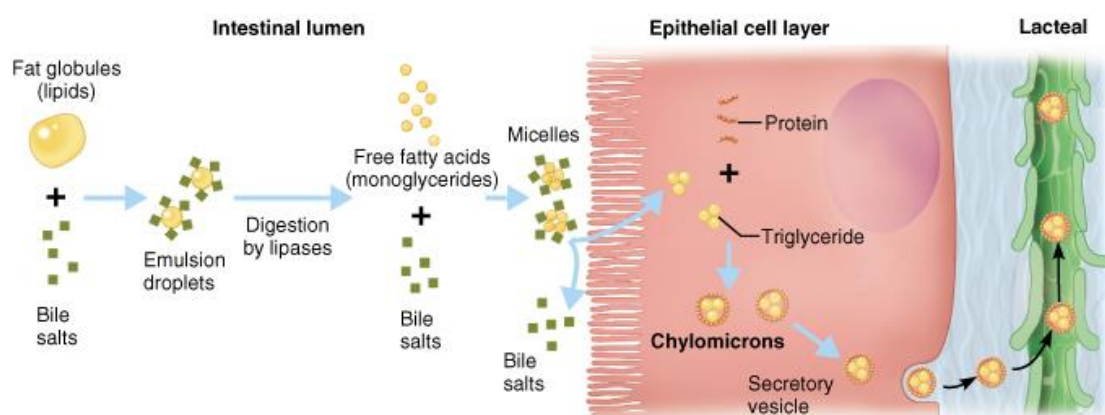


Figura 60: esquema de permeación de lípidos mediada por sales biliares. Esta representación asemeja lo que ocurriría también en el caso de fármacos con cierto carácter hidrófobo.

A pesar de las claras ventajas, el uso prolongado de este tipo de potenciadores de la permeación, pueden dañar la barrera biológica de forma irreversible, facilitando la entrada de toxinas y de patógenos de la microbiota normal hacia el torrente sanguíneo, dando lugar a inflamaciones e infecciones locales. Además, muchos de ellos como las sales biliares y los surfactantes tienen carácter tóxico por lo que se prefiere el uso a corto plazo (Takeuchi et al., 2001; Wong et al., 2016).

4.9.2.3 Péptidos de permeación celular

Se ha demostrado que la combinación de insulina con péptidos de permeación celular podría ser un buen punto de aproximación al tratamiento oral con este tipo de macromoléculas, porque permiten su internalización en la matriz celular (Rehmani y Dixon, 2018).

El mecanismo de acción de estos fragmentos peptídicos es inespecífico, se trata de péptidos cortos ricos en residuos de carácter básico como arginina y lisina (Figura 61) (Macedo et al.,

2020). Se ha demostrado que la asociación de estos péptidos con insulina aumenta su biodisponibilidad intestinal, pero a pesar de que no supongan daños significativos para el TGI, sí que podrían crear pequeñas alteraciones de las membranas celulares generando aumento en la absorción de péptidos y proteínas vía oral (Muheem et al., 2016).

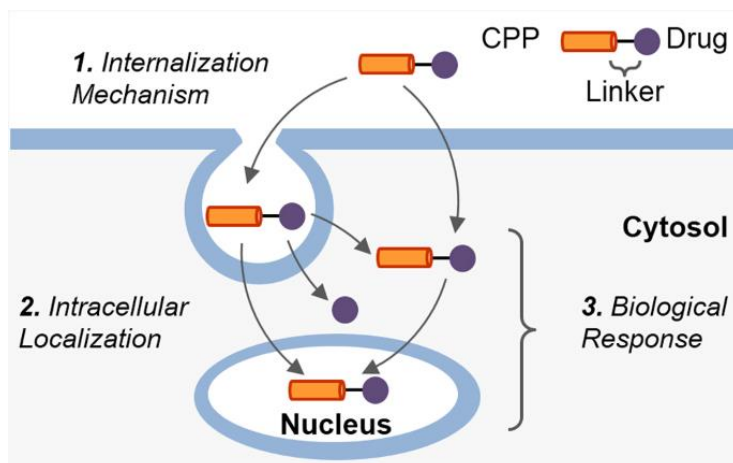


Figura 61: representación del mecanismo de absorción mediante CPP (Péptidos de permeación celular, por sus siglas en inglés)

El ejemplo más eficaz estudiado hasta la fecha de este tipo de coadyuvantes para la vía oral es la D-penetratina que aumenta la biodisponibilidad de la insulina en un 18'2% y su absorción gracias a interacciones intermoleculares con el receptor celular D-R8 (Nielsen et al., 2014).

Aun así, al tratarse también de estructuras peptídicas, corren el mismo riesgo que nuestra macromolécula de interés: degradarse por la acción de enzimas intra y extracelulares, en el proceso de digestión (Kamei et al., 2013).

4.9.2.4 Parches intestinales

Estos sistemas son, normalmente, discos circulares de polímeros como el Carbopol® o la carboximetilcelulosa que protegen al principio activo de la degradación, sin obstaculizar la absorción (Takeuchi et al., 2001). Esto tiene el objetivo de acumular el activo en el lugar de acción, mediante liberación unidireccional y controlada.

Son parches que mediante mucoadhesión quedan sujetos a la pared del TGI, evitando moverse por efecto del peristaltismo y/o del paso de agua y comida (Grabovac et al., 2008). Además, están protegidos frente al pH ácido del estómago para prevenir la liberación de la insulina y de forma general en su formulación también se añaden promotores de la permeación, tipo surfactantes, que también actuarían de forma local, evitando los problemas mencionados en el apartado anterior (**Figura 62**) (Whitehead et al., 2004).

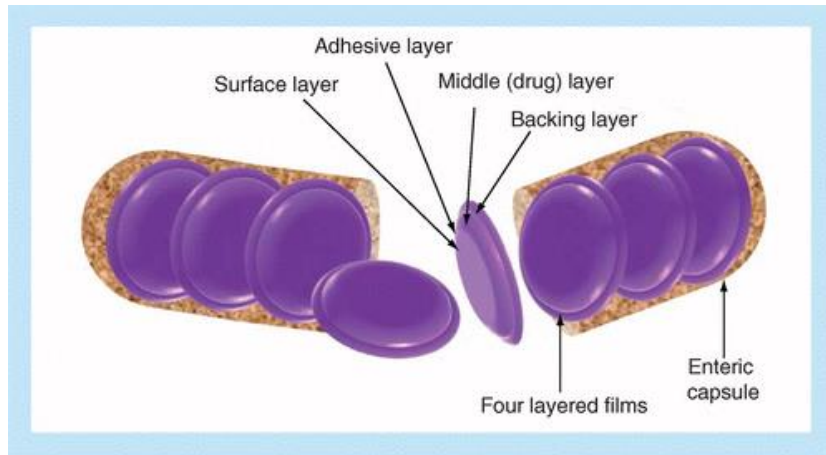


Figura 62: parches mucoadhesivos presentados en una cápsula con cubierta entérica

Estos parches, además de funcionar por mucoadhesión también pueden diseñarse de acero inoxidable, no biodegradables (y recuperables), dotados de microagujas que aseguran la adherencia al epitelio, auto-orientables mediante un mecanismo inspirado en la tortuga leopardo, que recibe el nombre de *self-orienting millimeter applicator*, (SOMA) (Figura 63) ideado por Abramson, A. et al. (Noticias de la Ciencia y la Tecnología, 2019).

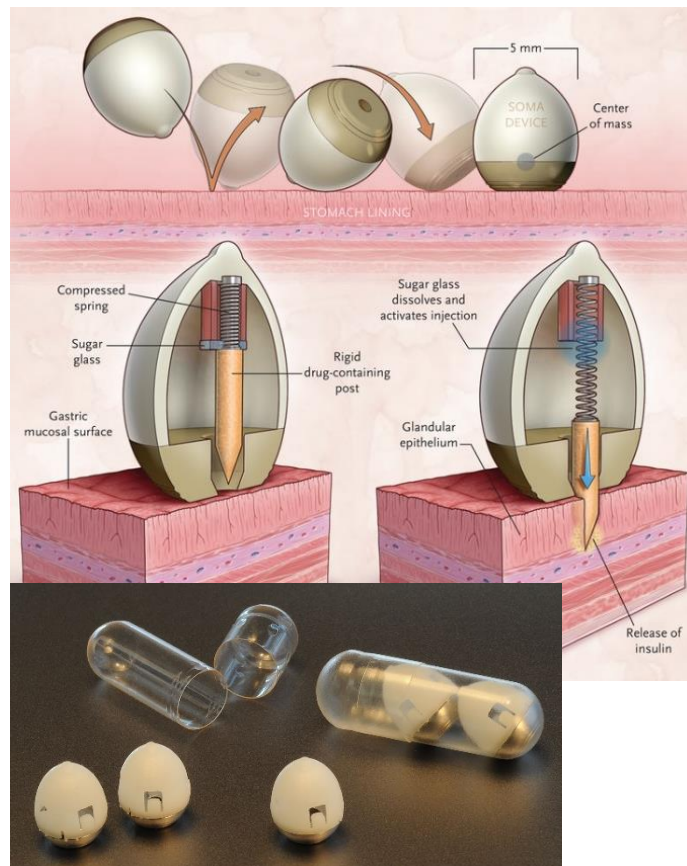


Figura 63: de arriba abajo, esquema de funcionamiento del dispositivo SOMA e imágenes reales del mismo encapsulado

Este dispositivo ha demostrado eficacia en los estudios preclínicos, pero se teme que pueda verse afectado por la variabilidad del vaciamiento gástrico y que la administración de insulina resulte poco predecible (Zizzari et al., 2021).

También en esta línea, el profesor Langer del departamento de ingeniería mecánica del MIT (*Massachusetts Institute of Technology*) junto con el gastroenterólogo Giovanni Traverso del Hospital Brigham and Women's, han desarrollado junto a Novo Nordisk, un dispositivo similar al anterior, igualmente dotado de microagujas con el que esperan abordar la terapia oral de insulina de la forma menos agresiva para el paciente diabético hasta la fecha. Los resultados de su estudio pueden verse en una publicación para la revista *Nature Medicine* (Matey, 2021). Así, una vez más comprobamos que Novo Nordisk sigue a la cabeza del desarrollo de mejoras y soluciones para la patología diabética, desde hace ya casi un siglo.

La microaguja de este dispositivo, concretamente, está fabricada con insulina comprimida, lo que hace segura la microinyección, sin comprometer el TGI y su integridad con posibles perforaciones, ya que esta se disuelve y se absorbe en la administración, además el ensayo está resultando exitoso en animales como el cerdo (Matey, 2021).

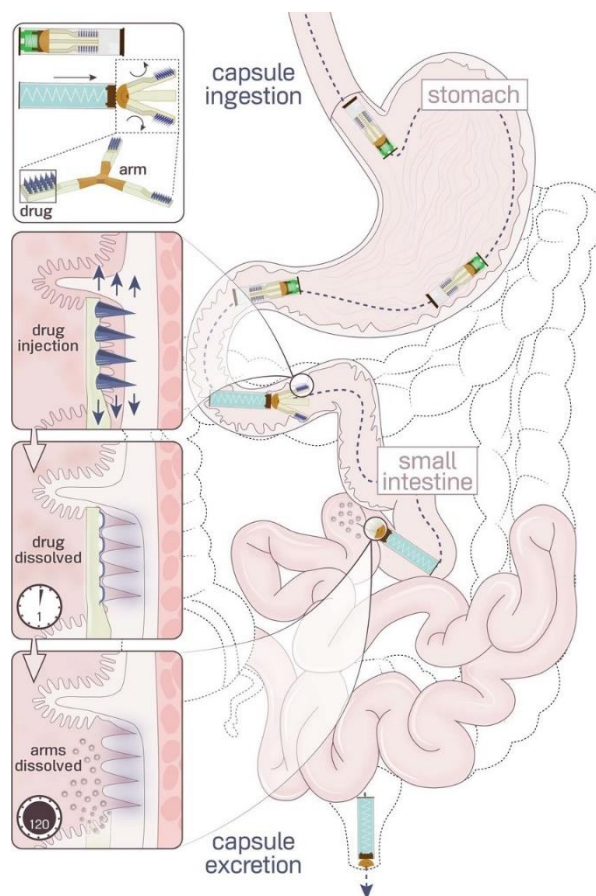


Figura 64: esquema de funcionamiento del dispositivo LUMI y representación de su diseño.

Aún sigue en investigación, ya que sus creadores esperan poder localizar el lugar de inyección, de este dispositivo al que llaman LUMI (*Luminal Unfolding Microneedle Injector*) (Figura 64), en la pared intestinal, en lugar de la estomacal, ya que en intestino carecemos de nociceptores y es el lugar de absorción más común para la mayoría de los fármacos. Se espera que el LUMI pueda usarse además para otro tipo de macromoléculas biológicas, administración de vacunas, etc (Zizzari et al., 2021; Prausnitz et al., 2019).

De esta forma los parches intestinales orales, se constituyen como una de las formas de administración de insulina más prometedoras del conjunto que hemos seleccionado para esta revisión.

4.9.2.5 *Conjugación de Insulina*

Otra solución a los problemas de biodisponibilidad de la insulina por vía oral, sería la conjugación de la macromolécula con otras proteínas que sufran endocitosis. Esta vía es utilizada para macromoléculas que la célula necesita para su propia supervivencia, y podrían dar lugar a un mecanismo de absorción transcelular (Yang y Hinner, 2015). Un ejemplo sería la Transferrina, ampliamente utilizada en tratamientos antineoplásicos y de terapia génica (Macedo et al., 2020).

5 CONCLUSIONES

En el último siglo ha habido grandes investigaciones y avances que han ido haciendo la vida y el tratamiento del paciente diabético a través de la insulinoterapia, un camino mucho más fácil que el que era antes del descubrimiento de esta hormona.

A pesar de haber llegado a unos resultados nada desdeñables y bastante promisorios, es cierto, que la investigación en análogos de insulina y de dispositivos de administración de la misma se ha visto algo estancada desde el comienzo del siglo XXI, hasta el auge de la ingeniería biomédica y la tecnología de las nanopartículas, por lo que se detecta un cansancio generalizado entre la población diabética, ya que se trata de una enfermedad que acaba resultando enormemente tediosa, en el caso del tratamiento con insulina.

Con todo, el panorama actual nos deja unas perspectivas muy prometedoras, sobre todo en el ámbito de la vía de administración oral, que esperamos que sea la revolución definitiva, que necesitan las personas que padecen diabetes para terminar de erradicar las grandes trabas y las dificultades de una enfermedad, con la que sin remedio viven cada vez un mayor número de personas en el mundo.

6 BIBLIOGRAFÍA

1. Agarwal V, Nazzal S, Reddy IK, Khan MA. Transport studies of insulin across rat jejunum in the presence of chicken and duck ovomucoids. *J Pharm Pharmacol* 2010; 53: 1131-8. doi:10.1211/0022357011776522.
2. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2002; 23: 373-8. doi:10.4093/kcd.2009.10.3.176.
3. Akbarian M, Ghasemi Y, Uversky VN, Yousefi R. Chemical modifications of insulin: Finding a compromise between stability and pharmaceutical performance. *Int J Pharm* 2018; 547: 450-68. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.06.023.
4. Allen N, Gupta A. Current diabetes technology: Striving for the artificial pancreas. *Diagnostics* 2019; 9(31): 1-16. doi:10.3390/diagnostics9010031.
5. Álvarez Torices JC, Pérez Gutiérrez C, García Iglesias MJ. Aquellas viejas insulinas . ¿ Qué fue de ellas ? *Diabetes Práctica* 2018; 09: 2-9. doi:10.26322/2013.7923.1505400449.03.
6. Aronson R, Gibney MA, Oza K, Bérubé J, Kassler-Taub K, Hirsch L. Insulin Pen Needles: Effects of Extra-Thin Wall Needle Technology on Preference, Confidence, and Other Patient Ratings. *Clin Ther* 2013; 35: 923-933.e4. doi:10.1016/j.clinthera.2013.05.020.
7. Biester T, Kordonouri O, Holder M, Remus K, Kieninger-Baum D, Wadien T, et al. «let the Algorithm Do the Work»: Reduction of Hypoglycemia Using Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension (SmartGuard) in Pediatric Type 1 Diabetes Patients. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 173-82. doi:10.1089/dia.2016.0349.
8. Binder C, Lauritzen T, Faber O, Pramming S. Insulin pharmacokinetics. *Diabetes Care* 1984; 7: 188-99. doi:10.2337/diacare.7.2.188.
9. Blake H. A history of... Eli Lilly & Co - 2013. [en línea] (accedido 30 de marzo de 2021). Disponible en: <https://pharmaphorum.com/views-and-analysis/a-history-of-eli-lilly-co/>
10. Borgoño CA, Zinman B. Insulins: Past, present, and future. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41: 1-24. doi:10.1016/j.ecl.2012.03.002.
11. Brange J, Langkjoer L. Insulin structure and stability. *Pharm Biotechnol* 1993; 5: 315-50. doi:10.1007/978-1-4899-1236-7_11.
12. Bruni B, D'Alberto M, Osenda M, Ricci C, Turco GL. Clinical trial with monocomponent lente insulins - Preliminary report. *Diabetologia* 1973; 9: 492-8. doi:10.1007/BF00461695.
13. Bruno BJ, Miller GD, Lim CS. Basics and recent advances in peptide and protein drug delivery. *Ther Deliv* 2013; 4: 1443-67. doi:10.4155/tde.13.104.

14. Brunton S. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: Benefits of insulin analogs and insulin pens. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: 247-56. doi:10.1089/dia.2008.0287.
15. Burnham DK. Insulin and insulin Mixtures - NPH Insulin. *J Mich State Med Soc* 1951; 50: 883-6. doi:10.1097/00000446-195106000-00018.
16. Business Wire. Insulet's Omnipod DASH Insulin Management System Receives ISO 27001 Certification. *Med Prod Outsourcing* 2019. [en línea] (accedido 1 de junio de 2021). Disponible en: https://www.mpo-mag.com/contents/view_breaking-news/2019-01-10/insulets-omnipod-dash-insulin-management-system-receives-iso-27001-certification/
17. Cefalu WT. Concept, Strategies, and Feasibility of Noninvasive Insulin Delivery. *Diabetes Care* 2004; 27: 239-46. doi:10.2337/diacare.27.1.239.
18. Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 109-15. doi:10.1080/07315724.1998.10718735.
19. Clarke BF, Munro JF, Duncan LJP. Time-action Studies and Clinical Trial of Actrapid and Crystal II Novo Insulins. *Br Med J* 1965; 2: 265-7. doi:10.1136/bmj.2.5456.265.
20. Close KL. NovoPen Echo: A Child-Friendly Variation of the Insulin Pen | diaTribe. *diaTribe Learn* 2010. [en línea] (accedido 29 de abril de 2021). Disponible en: <https://diatribe.org/issues/20/new-now-next/3>
21. Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Artificial pancreas: Past, present, future. *Diabetes* 2011; 60: 2672-82. doi:10.2337/db11-0654.
22. Czuba E, Diop M, Mura C, Schaschkow A, Langlois A, Bietiger W, et al. Oral insulin delivery, the challenge to increase insulin bioavailability: Influence of surface charge in nanoparticle system. *Int J Pharm* 2018; 542: 47-55. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.02.045.
23. Davis S, Friece C, Roderman N, Newcomer D, Castaneda E. Comparison of Insulin Detemir and Insulin Glargine for Hospitalized Patients on a Basal-Bolus Protocol. *Pharmacy* 2017; 5(22): 1-11. doi:10.3390/pharmacy5020022.
24. Deckert T, Andersen OO, Pouken JE. The clinical significance of highly purified pig-insulin preparations. *Diabetologia* 1974; 10: 703-8. doi:10.1007/BF01219531.
25. Duckworth WC, Saudek CD, Henry RR. Why intraperitoneal delivery of insulin with implantable pumps in NIDDM? *Diabetes* 1992; 41: 657-61. doi:10.2337/diab.41.6.657.
26. Easa N, Alany RG, Carew M, Vangala A. A review of non-invasive insulin delivery systems for diabetes therapy in clinical trials over the past decade. *Drug Discov Today* 2019; 24: 440-51. doi:10.1016/j.drudis.2018.11.010.

27. Ekhlaspour L, Nally LM, El-Khatib FH, Ly TT, Clinton P, Frank E, et al. Feasibility Studies of an Insulin-Only Bionic Pancreas in a Home-Use Setting. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13: 1001-7. doi:10.1177/1932296819872225.
28. El-khatib FH, Balliro C, Hillard MA, Magyar KL, Ekhlaspour L, Sinha M, et al. Home use of a bihormonal bionic pancreas versus Insulin Pump Therapy in Adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet* 2018; 389: 369-80. doi:10.1016/S0140-6736(16)32567-3.Home.
29. European Pharmaceutical Review. Novo Nordisk's award-winning NovoPen® 5 with easy-to-use memory function approved in China - European Pharmaceutical Review. *Eur Pharm Rev* 2013. [en línea] (accedido 29 de abril de 2021). Disponible en: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/17561/novo-nordisks-award-winning-novopen-5-with-easy-to-use-memory-function-approved-in-china/>
30. Exchange Suppliers. The history of the syringe s. f. [en línea] (accedido 6 de abril de 2021). Disponible en: https://www.exchangesupplies.org/article_history_of_injecting_and_development_of_the_syringe.php
31. FranceLab. HISTORIA DE LA DIABETES. Blog Hist la Diabetes 2017. [en línea] (accedido 25 de agosto de 2020). Disponible en: <https://www.francelab.com.ar/historia-de-la-diabetes/>
32. Freed S. New Smart Pens Hoped to Change The Way We Treat Diabetes. *Diabetes Control* 2019. [en línea] (accedido 5 de mayo de 2021). Disponible en: <http://www.diabetesincontrol.com/new-smart-pens-hoped-to-change-the-way-we-treat-diabetes/>
33. Fry A. Insulin delivery device technology 2012: Where are we after 90 years? *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6: 947-53. doi:10.1177/193229681200600428.
34. Ganesan P, Narayanasamy D. Lipid nanoparticles: Different preparation techniques, characterization, hurdles, and strategies for the production of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for oral drug delivery. *Sustain Chem Pharm* 2017; 6: 37-56. doi:10.1016/j.scp.2017.07.002.
35. Garcia-Verdugo R, Erbach M, Schnell O. A New Optimized Percutaneous Access System for CIPII. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11: 814-21. doi:10.1177/1932296817694913.
36. Giménez M, Purkayajtha S, Moscardó V, Conget I, Oliver N. Intraperitoneal insulin therapy in patients with type 1 diabetes. Does it fit into the current therapeutic arsenal? *Endocrinol , Diabetes y Nutr - Sci Lett* 2018; 65: 182-4.

37. Ginsberg BH. Patch Pumps for Insulin. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13: 27-33. doi:10.1177/1932296818786513.
38. Gonda I. Systemic delivery of drugs to humans via inhalation. *J Aerosol Med Depos Clear Eff Lung* 2006; 19: 47-53. doi:10.1089/jam.2006.19.47.
39. Goswami S, Bajpai J, Bajpai AK. Calcium alginate nanocarriers as possible vehicles for oral delivery of insulin. *J Exp Nanosci* 2014; 9: 337-56. doi:10.1080/17458080.2012.661472.
40. Grabovac V, Föger F, Bernkop-Schnürch A. Design and in vivo evaluation of a patch delivery system for insulin based on thiolated polymers. *Int J Pharm* 2008; 348: 169-74. doi:10.1016/j.ijpharm.2007.06.052.
41. Greco DS, Broussard JD, Peterson ME. Insulin therapy. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract* 1995; 25: 677-89. doi:10.1016/S0195-5616(95)50062-2.
42. Griffin S, Hieronymus L. Insulin Delivery Devices - Diabetes Resources & Information. *Diabetes Self Manag* 2014. [en línea] (accedido 29 de mayo de 2021). Disponible en: <https://www.diabetesselfmanagement.com/diabetes-resources/tools-tech/insulin-delivery-devices/>
43. Grigoras AG. Polymer-lipid hybrid systems used as carriers for insulin delivery. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med* 2017; 13: 2425-37. doi:10.1016/j.nano.2017.08.005.
44. Gualandi-Signorini AM, Giorgi G. Insulin formulations - A review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2001; 5: 73-83.
45. Gudiksen N, Hofstätter T, Rønn BB, Sparre T. FlexTouch: An Insulin Pen-Injector with a Low Activation Force Across Different Insulin Formulations Needle Technologies, and Temperature Conditions. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 603-7. doi:10.1089/dia.2017.0121.
46. Haahr H, Heise T. A Review of the Pharmacological Properties of Insulin Degludec and Their Clinical Relevance. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 787-800. doi:10.1007/s40262-014-0165-y.
47. Hagedorn HC, Norman-Jensen B, Wodstrup-Nielsen I, Krarup NB. Protamine Insulinate. *Jama* 1936; 106: 177-80.
48. Hall GH, Thompson CJ, Palmer A. Danger of dead space in U100 insulin syringes. *Br Med J* 1984; 288: 284-5. doi:10.1136/bmj.288.6413.284.
49. Hallas-Møller K, Petersen K, Schlichtkrull J. Crystalline and amorphous insulin-zinc compounds with prolonged action. *Science* 1952; 116: 394-8. doi:10.1126/science.116.3015.394.

50. Da Hee Han. Humalog Junior KwikPen Soon to Be Available - MPR. EMPR 2017. [en línea] (accedido 21 de abril de 2021). Disponible en: <https://www.empr.com/home/news/humalog-junior-kwikpen-soon-to-be-available/>
51. Heinemann L, Krinelke L. Insulin infusion set: The Achilles heel of continuous subcutaneous insulin infusion. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6: 954-64. doi:10.1177/193229681200600429.
52. Heinemann L, Waldenmaier D, Kulzer B, Ziegler R, Ginsberg B, Freckmann G. Patch Pumps: Are They All the Same? *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13: 34-40. doi:10.1177/1932296818795150.
53. Hilgenfeld R, Seipke G, Berchtold H, Owens DR. The evolution of insulin glargine and its continuing contribution to diabetes care. *Drugs* 2014; 74: 911-27. doi:10.1007/s40265-014-0226-4.
54. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352: 174-83. doi:10.3810/pgm.1997.02.157.
55. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes, Obes Metab* 2012; 14: 780-8. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01580.x.
56. Hoskins M. Implantable Insulin Pumps Are Near Extinction, But Still Alive... Healthline 2019. [en línea] (accedido 19 de mayo de 2021). Disponible en: <https://www.healthline.com/diabetesmine/implantable-insulin-pumps>
57. Hyllested-Winge J, Sparre T, Pedersen LK. NovoPen Echo® insulin delivery device. *Med Devices Evid Res* 2016; 9: 11-8. doi:10.2147/MDER.S59229.
58. Joshi SR, Parikh RM, Das AK. Insulin History , Biochemistry , Physiology and Pharmacology Biosynthesis of Insulin. *Pharmacology* 2007; 55: 19-25.
59. Kamei N, Nielsen EJB, Khafagy ES, Takeda-Morishita M. Noninvasive insulin delivery: The great potential of cell-penetrating peptides. *Ther Deliv* 2013; 4: 315-26. doi:10.4155/tde.12.164.
60. Karamanou M. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes* 2016; 7: 1-7. doi:10.4239/wjd.v7.i1.1.
61. Karamitsos DT. The story of insulin discovery. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93: S2-8. doi:10.1016/S0168-8227(11)70007-9.
62. Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens, and Pumps to DIY Artificial Pancreas. *Diabetes Ther* 2020; 11: 1251-69. doi:10.1007/s13300-020-00831-z.

63. Khan AM, Alswat KA. Benefits of using the I-port system on insulin-treated patients. *Diabetes Spectr* 2019; 32: 30-5. doi:10.2337/ds18-0015.
64. Korbecki J, Bajdak-Rusinek K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: an overview of molecular mechanisms. *Inflamm Res* 2019; 68: 915-32. doi:10.1007/s00011-019-01273-5.
65. Kroon L. Overview of insulin delivery pen devices. *J Am Pharm Assoc* 2009; 49: e118-31. doi:10.1331/JAPhA.2009.08125.
66. Macedo A, Filipe P, Thomé NG, Vieira J, Oliveira C, Teodósio C, et al. A Brief Overview of the Oral Delivery of Insulin as an Alternative to the Parenteral Delivery. *Curr Mol Med* 2020; 20: 134-43. doi:10.2174/1566524019666191010095522.
67. Magennis C. The Different Types Of Insulin Pumps Available In 2021 2021. [en línea] (accedido 21 de mayo de 2021). Disponible en: <https://www.dreambigtravelfarblog.com/blog/types-of-insulin-pumps>
68. Maiorino MI, Bellastella G, Casciano O, Cirillo P, Simeon V, Chiodini P, et al. The Effects of Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Insulin Injections on Glucose Variability in Young Adults with Type 1 Diabetes: The 2-Year Follow-Up of the Observational METRO Study. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20: 117-26. doi:10.1089/dia.2017.0334.
69. Martínez AF. 1962. Leonard Thompson, el primer paciente tratado con insulina 2019. [en línea] (accedido 8 de enero de 2021). Disponible en: <https://eldiariodesalud.com/catedra/1962-leonard-thompson-el-primer-paciente-tratado-con-insulina>
70. Matey P. Adiós a los pinchazos: llega una cápsula oral de insulina. *Aliment - El Confid* 2021. [en línea] (accedido 19 de junio de 2021). Disponible en: https://www.alimente.elconfidencial.com/bienestar/2021-02-14/capsula-oral-insulina_2273524/
71. Matsuoka A, Hirota Y, Urai S, Hamaguchi T, Takeuchi T, Miura H, et al. Effect of switching from conventional continuous subcutaneous insulin infusion to sensor augmented pump therapy on glycemic profile in Japanese patients with type 1 diabetes. *Diabetol Int* 2018; 9: 201-7. doi:10.1007/s13340-018-0344-4.
72. Medtronic. Innovation Milestones | Medtronic Diabetes 2021. [en línea] (accedido 21 de mayo de 2021). Disponible en: <https://www.medtronicdiabetes.com/about-medtronic-innovation/milestone-timeline>
73. Medtronic. Insulin Pump Therapy | Diabetes Pump Therapy | Medtronic Diabetes 2020. [en línea] (accedido 11 de mayo de 2021). Disponible en: <https://www.medtronicdiabetes.com/treatments/insulin-pump-therapy>

74. Medtronic. MiniMed 640G System. Medtronic Diabetes 2015. [en línea] (accedido 1 de junio de 2021). Disponible en: <https://www.medtronic-diabetes.com.au/products/minimed-640g-system>
75. MIMS. OptiClik, OptiPen and OptiSet insulin pens discontinued | MIMS online 2012. [en línea] (accedido 26 de abril de 2021). Disponible en: <https://www.mims.co.uk/opticlik-optipen-optiset-insulin-pens-discontinued/diabetes/article/1110165>
76. Moini J. Introduction and History of Diabetes Mellitus. *Epidemiol Diabetes* 2019; 1-10. doi:10.1016/b978-0-12-816864-6.00001-8.
77. Morales-Portillo C (Hospital de D de D. Terapias subcutáneas en la Diabetes (GLP1-Insulinas) 2017. [en línea] (accedido 19 de abril de 2021). Disponible en: https://www.slideshare.net/CR_MORALES/terapias-subcutneas-en-la-diabetes-glp1insulinas
78. Muheem A, Shakeel F, Jahangir MA, Anwar M, Mallick N, Jain GK, et al. A review on the strategies for oral delivery of proteins and peptides and their clinical perspectives. *Saudi Pharm J* 2016; 24: 413-28. doi:10.1016/j.jsps.2014.06.004.
79. Mukherjee R. Eli Lilly and Company India (Lilly) and Boehringer Ingelheim India, announced the launch of HumaPen SAVVIO. *Times of India* 2014. [en línea] (accedido 24 de abril de 2021). Disponible en: <https://timesofindia.indiatimes.com/eli-lilly-and-company-india-lilly-and-boehringer-ingelheim-india-announced-the-launch-of-humapen-savvio-an-innovative-insulin-delivery-pen-that-meets-the-diabetics-individual-need-engineered-to-resemble-a-small-personal>
80. Nabarro J, Stowers J. The insulin Zinc Suspensions. *Br Med J* 1953; 265: 1027-30.
81. NIDDKD. Story of Discovery—Artificial Pancreas for Managing Type 1 Diabetes: Cutting-edge Technology 50 Years in the Making. *Natl Inst Heal - Natl Inst Diabetes Dig Kidney Dis* 2017. [en línea] (accedido 29 de mayo de 2021). Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/news/archive/2017/story-discovery-artificial-pancreas-managing-type1-diabetes>
82. Nielsen EJB, Yoshida S, Kamei N, Iwamae R, Khafagy ES, Olsen J, et al. In vivo proof of concept of oral insulin delivery based on a co-administration strategy with the cell-penetrating peptide penetratin. *J Control Release* 2014; 189: 19-24. doi:10.1016/j.jconrel.2014.06.022.
83. Noticias de la Ciencia y la Tecnología. Inyecciones ingeribles: posibles gracias a un dispositivo de administración de medicamentos inspirado en las tortugas. *Not la Cienc y la Tecnol (Amazings® / NCYT®)* 2019. [en línea] (accedido 19 de junio de 2021). Disponible en: <https://noticiasdelaciencia.com/art/31511/inyecciones-ingeribles->

posibles-gracias-a-un-dispositivo-de-administracion-de-medicamentos-inspirado-en-las-tortugas

84. Novo Nordisk. Novo Nordisk History. Novo Nord A/S 2011: 68. [en línea] (accedido 14 de abril de 2021). Disponible en: https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/aboutus/documents/HistoryBook_UK.pdf
85. NovoNordisk. NovoPen® 6 2020. [en línea] (accedido 21 de abril de 2021). Disponible en: <https://www.novonordisk.com/our-products/smart-pens/novopen-6.html>
86. NovoNordisk. ANEXO 1 : HISTORIA DE NOVO NORDISK 2015:1-2.
87. NovoNordisk. Prospecto Actrapid InnoLet 100UI/ml. 2001.
88. Objetivo C. Leonard Thompson, el niño que recibió la primera inyección de insulina 2020. [en línea] (accedido 8 de enero de 2021). Disponible en: <https://objetivo-cerohipoglucemias.es/sabias-que/leonard-thompson-el-nino-que-recibio-la-primera-inyeccion-de-insulina.html>
89. Olsen BS, Lilleøre SK, Korsholm CN, Kracht T. Novopen Echo® for the delivery of insulin: A comparison of usability, functionality and preference among pediatric subjects, their parents, and health care professionals. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4: 1468-75. doi:10.1177/193229681000400622.
90. Owens DR, Jones IR, Birtwelp AJ, Burge CTR, Luzio S, Davies CJ, et al. Study of porcine and human isophane (NPH) insulins in normal subjects. *Diabetologia* 1984; 26: 261-5.
91. Patton JS. Mechanisms of macromolecule absorption by the lungs. *Adv Drug Deliv Rev* 1996;19:3-36.
92. Pérez B. F. Hans Christian Hagedorn (1888 -1971) 2012; 5: 177.
93. Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, Evert A, Hirsch IB, Murad MH, et al. Diabetes technology-continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3922-37. doi:10.1210/jc.2016-2534.
94. Pickup JC, Reznik Y, Sutton AJ. Glycemic control during continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: Individual patient Data meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2017; 40: 715-22. doi:10.2337/dc16-2201.
95. PMFarma. Medtronic adquiere Companion Medical fabricante de Smart Insulin Pen. PMFarma 2020. [en línea] (accedido 24 de abril de 2021). Disponible en: <http://www.pmfarma.es/noticias/29021-medtronic-adquiere-companion-medical-fabricante-de-smart-insulin-pen.html>

96. Pohlmeier H, Berard L, Brulle-Wohlhueter C, Wu J, Dahmen R, Nowotny I, et al. Ease of Use of the Insulin Glargine 300 U/mL Pen Injector in Insulin-Naïve People with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11: 263-9. doi:10.1177/1932296816668877.
97. Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman S V. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: The scope of the problem. *Diabetes Care* 2005; 28: 2543-5. doi:10.2337/diacare.28.10.2543.
98. Pratt JH. A reappraisal of researches leading to the discovery of insulin. *J Hist Med Allied Sci* 1954; 9: 281-9. doi:10.1093/jhmas/IX.3.281.
99. Prausnitz MR, Gomaa Y, Li W. Microneedle patch drug delivery in the gut. *Nat Med* 2019; 25: 1471-2.
100. PTI Agency. Eli Lilly launches 200U/mL pre-filled insulin pen, Health News, ET HealthWorld. *Econ Times - Heal World* 2017. [en línea] (accedido 21 de abril de 2021). Disponible en: <https://health.economictimes.indiatimes.com/news/pharma/eli-lilly-launches-200u/ml-pre-filled-insulin-pen/57685481>
101. Rehmani S, Dixon JE. Oral delivery of anti-diabetes therapeutics using cell penetrating and transcytosing peptide strategies. *Peptides* 2018; 100: 24-35. doi:10.1016/j.peptides.2017.12.014.
102. Renard E, Bouteleau S, Jacques-Apostol D, Lauton D, Gibert-Boulet F, Costalat G, et al. Insulin underdelivery from implanted pumps using peritoneal route: Determinant role of insulin pump compatibility. *Diabetes Care* 1996; 19: 812-7. doi:10.2337/diacare.19.8.812.
103. Rex J, Jensen KH, Lawton SA. A review of 20 years' experience with the NovoPen® family of insulin injection devices. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 367-401. doi:10.2165/00044011-200626070-00001.
104. Roig V. ¿En qué se Diferencian la Diabetes Tipo 1 y la Diabetes Tipo 2? - El Blog de Pills 2019. [en línea] (accedido 9 de enero de 2021). Disponible en: <https://www.elblogdepills.com/diferencias-diabetes-tipo-1-y-tipo-2/>
105. Sangave NA, Aungst TD, Patel DK. Smart Connected Insulin Pens, Caps, and Attachments: A Review of the Future of Diabetes Technology. *Diabetes Spectr* 2019; 32: 378-84. doi:10.2337/ds18-0069.
106. Santos Cavaioia T, Edelman S. Inhaled insulin: A breath of fresh air? a review of inhaled insulin. *Clin Ther* 2014; 36: 1275-89. doi:10.1016/j.clinthera.2014.06.025.
107. Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M. Insulin Rapitard and Insulin Actrapid. *Acta Med Scand* 1965; 177: 103-13. doi:10.1111/j.0954-6820.1965.tb01811.x.

108. Sélam JL. Inhaled insulin: Promises and concerns. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 311-5. doi:10.1177/193229680800200225.
109. Shah R, Patel M, Maahs D, Shah V. Insulin delivery methods: Past, present and future. *Int J Pharm Investig* 2016; 6: 1-9. doi:10.4103/2230-973x.176456.
110. Sharma AK, Taneja G, Kumar Ashish, Sahu M, Sharma G, Kumar Asim, et al. Insulin analogs: Glimpse on contemporary facts and future prospective. *Life Sci* 2019; 219: 90-9. doi:10.1016/j.lfs.2019.01.011.
111. Singh R, Samuel C, Jacob JJ. A comparison of insulin pen devices and disposable plastic syringes - Simplicity, safety, convenience and cost differences. *Eur Endocrinol* 2018; 14: 47-51. doi:10.17925/EE.2018.14.1.47.
112. Skyler JS, Ponder S, Kruger DF, Matheson D, Parkin CG. Is There a Place for Insulin Pump Therapy in Your Practice? *Clin Diabetes* 2007; 25: 50-6. doi:10.1016/S1877-1203(13)70384-7.
113. SOOIL. History | SOOIL 2020. [en línea] (accedido 19 de mayo de 2021). Disponible en: <http://www.sooil.com/eng/about/history.php>
114. Steineck I, Ranjan A, Nørgaard K, Schmidt S. Sensor-Augmented Insulin Pumps and Hypoglycemia Prevention in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11: 50-8. doi:10.1177/1932296816672689.
115. Strandberg AY, Khanfir H, Mäkimattila S, Saukkonen T, Strandberg TE, Hoti F. Insulins NPH, glargine, and detemir, and risk of severe hypoglycemia among working-age adults*. *Ann Med* 2017; 49: 357-64. doi:10.1080/07853890.2016.1278302.
116. Takeuchi H, Yamamoto H, Kawashima Y. Mucoadhesive nanoparticulate systems for peptide drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 47: 39-54. doi:10.1016/S0169-409X(00)00120-4.
117. Teuscher A. Treatment of Insulin Lipoatrophy with Monocomponent Insulin. *Diabetologia* 1974; 10: 211-4.
118. Tuomi T. What Do They Have in Common? *Diabetes* 2005; 54: S40-5.
119. Udler MS, Florez JC. Diabetes. En: Ginsburg GS and Willard HF. *Genomic and Precision Medicine*. Ed: 3ª. Massachusetts: Elsevier Inc.; 2017. doi:10.1016/B978-0-12-800685-6.00014-X.
120. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): Current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther* 2019; 12: 1047-56. doi:10.2147/DMSO.S179793.

121. Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The discovery of insulin: An important milestone in the history of medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9:1-8. doi:10.3389/fendo.2018.00613.
122. W A, Brown A, Close KL. Insulet's Second Generation OmniPod Patch Pump Approved by FDA 2012. [en línea] (accedido 29 de mayo de 2021). Disponible en: <https://diatribe.org/issues/50/new-now-next/1>
123. Wang Z, Wang J, Kahkoska AR, Buse JB, Gu Z. Developing Insulin Delivery Devices with Glucose Responsiveness. *Trends Pharmacol Sci* 2021; 42: 31-44. doi:10.1016/j.tips.2020.11.002.
124. Weaver KW, Hirsch IB. The Hybrid Closed-Loop System: Evolution and Practical Applications. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20: S216-23. doi:10.1089/dia.2018.0091.
125. Whitehead K, Shen Z, Mitragotri S. Oral delivery of macromolecules using intestinal patches: Applications for insulin delivery. *J Control Release* 2004; 98: 37-45. doi:10.1016/j.jconrel.2004.04.013.
126. Wielandt JO, Niemeyer M, Hansen MR, Bucher D, Thomsen NB. Flextouch: A prefilled insulin pen with a novel injection mechanism with consistent high accuracy at low- (1 U), medium- (40 U), and high- (80 U) dose settings. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15: 1195-9. doi:10.1089/dia.2013.1506.
127. Wong CY, Al-Salami H, Dass CR. Potential of insulin nanoparticle formulations for oral delivery and diabetes treatment. *J Control Release* 2017; 264: 247-75. doi:10.1016/j.jconrel.2017.09.003.
128. Wong CY, Martinez J, Dass CR. Oral delivery of insulin for treatment of diabetes: status quo, challenges and opportunities. *J Pharm Pharmacol* 2016; 68: 1093-108. doi:10.1111/jphp.12607.
129. Woo VC. New Insulins and New Aspects in Insulin Delivery. *Can J Diabetes* 2015; 39: 335-43. doi:10.1016/j.cjcd.2015.04.006.
130. Yang NJ, Hinner MJ. Getting Across the Cell Membrane: An Overview for Small Molecules, Peptides, and Proteins. *Site-Specific Protein Labeling Methods Protoc.*, vol. 1266, 2015, p. 1-267. doi:10.1007/978-1-4939-2272-7.
131. Zerrenner D, Peterson M, Crawford MA. The evolution of insulin therapy. *Compend Contin Educ Vet* 2007; 29: 522-35.
132. Zizzari AT, Pliatsika D, Gall FM, Fischer T, Riedl R. New perspectives in oral peptide delivery. *Drug Discov Today* 2021; 26: 1097-105. doi:10.1016/j.drudis.2021.01.020.