



Dra. Covadonga Pérez Menéndez-Conde.
Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.



Alberto Martínez García.
Farmacéutico del Hospital Universitario Ramón
y Cajal de Madrid.

Insulina inhalada

Pasado, presente y perspectivas de futuro en el tratamiento de la diabetes tipo 1

La insulina inhalada se plantea como una alternativa prometedora para el tratamiento de personas con diabetes tipo 1, especialmente en pacientes que presentan dificultades con las inyecciones múltiples. Este tipo de insulina, que se absorbe a través del epitelio pulmonar, actúa de forma más rápida que las insulinas prandiales tradicionales y busca imitar con mayor precisión la respuesta fisiológica que se produce tras una comida.

A pesar de su potencial, su uso en la práctica clínica ha estado limitado por diversos factores: desde retos tecnológicos y logísticos, hasta limitaciones regulatorias y falta de estudios a largo plazo.

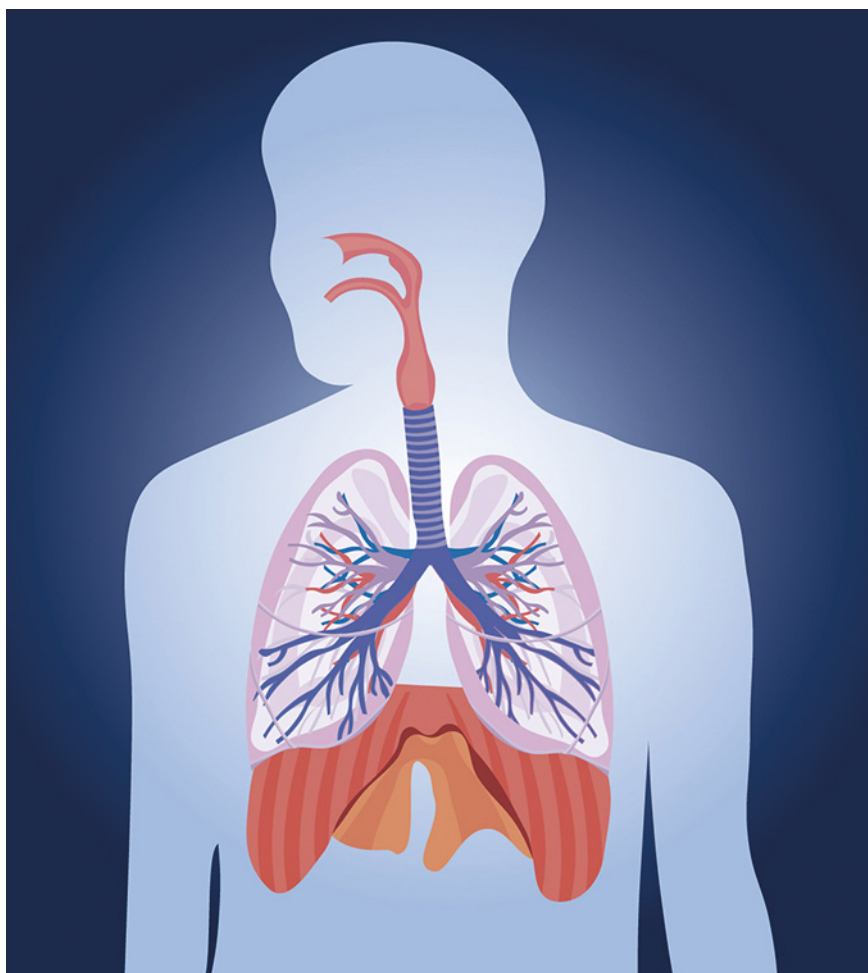
En este artículo se analizan los aspectos clave de esta opción terapéutica: las bases científicas que respaldan su desarrollo, su evolución, eficacia, perfil de seguridad y situación actual en el mercado. Esta visión global permitirá valorar mejor en qué casos la insulina inhalada puede representar una herramienta útil dentro del tratamiento individualizado de la diabetes.

JUSTIFICACIÓN FÍSICA Y CLÍNICA DE LA VÍA INHALADA

El pulmón es un órgano con una estructura única que lo convierte en una vía eficaz para la administración de medicamentos con efecto sistémico, como la insulina. Su gran superficie de absorción, el epitelio extremadamente delgado y la red capilar que lo recubre permiten que determinadas sustancias pasen rápidamente al torrente sanguíneo tras su inhalación.

Esto es especialmente relevante para fármacos como la insulina, que no se absorben bien por vía oral. A diferencia de las insulinas subcutáneas, que necesitan más tiempo para empezar a actuar, la insulina inhalada alcanza **niveles en sangre en solo unos minutos**. Este comportamiento se parece más al patrón natural de secreción de insulina que ocurre tras las comidas, por lo que resulta muy útil para controlar la glucemia posprandial (*Tabla 1*).

Además, al no requerir agujas, la vía inha-»



» lada podría mejorar la calidad de vida y facilitar la adherencia al tratamiento en pacientes con miedo a los pinchazos, adolescentes o personas con mal control de su diabetes debido al rechazo al tratamiento convencional (1).

No obstante, para que funcione correctamente, es necesario que el medicamento llegue a las zonas más profundas del pulmón, evitando su eliminación por el sistema mucociliar o los macrófagos alveolares, y se disuelva en el líquido pulmonar antes de cruzar el epitelio respiratorio (Figura 1). Para lograrlo, se han desarrollado formulaciones y dispositivos especiales que generan partículas de tamaño muy pequeño y bien distribuidas, optimizando su llegada a los alvéolos y mejorando su disponibilidad en el organismo (2).

EVOLUCIÓN DE LA INSULINA INHALADA: DEL ENTUSIASMO INICIAL A SU RETIRADA Y REAPARICIÓN TRAS MEJORAS EN SU FORMULACIÓN (3, 4)

La historia de la insulina inhalada ha estado marcada por avances promete-

dores, pero también por importantes dificultades. El primer intento comercial fue Exubera®, aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) americana en 2006. Se trataba de una insulina en polvo seco para inhalación que generó grandes expectativas, pero su uso en la práctica clínica fue muy limitado. El dispositivo era voluminoso, su manejo complejo y su coste elevado en comparación con las insulinas inyectables. Además, la necesidad de controles periódicos de la función respiratoria y las dudas sobre su seguridad pulmonar contribuyeron a su escasa aceptación. Finalmente, fue retirada del mercado apenas un año después de su lanzamiento por sus bajas ventas.

Poco después, en 2008, Pfizer emitió una advertencia sobre un posible aumento del riesgo de cáncer de pulmón en pacientes fumadores, lo que acentuó aún más el escepticismo en torno a esta vía de administración. Como consecuencia, la mayoría de los proyectos de insulina inhalada fueron cancelados, salvo una única excepción.

Afrezza®, desarrollada por MannKind, logró la aprobación de la FDA en 2014.

Aunque comparte algunas similitudes con Exubera®, incorpora mejoras significativas: un dispositivo mucho más pequeño y sencillo, una formulación optimizada y una dosificación más intuitiva basada en unidades internacionales en lugar de miligramos.

Su principio activo es insulina humana recombinante adsorbida en microesferas de tecnosfera, un excipiente inerte que facilita su llegada al pulmón profundo. Las partículas, de solo 2–3 µm, liberan rápidamente la insulina tras la inhalación, lo que permite una absorción eficaz. Actualmente, Afrezza® está indicada como insulina prandial para personas con diabetes tipo 1 o tipo 2, siempre en **combinación con insulina basal**.

A pesar de estas mejoras, su comercialización sigue siendo limitada. Hoy en día solo está disponible en algunos países, como Estados Unidos y Brasil. En Europa, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no ha autorizado su uso. La falta de aprobación en Europa se ha relacionado con la escasa experiencia acumulada, la necesidad de más datos de seguridad a largo plazo y la ausencia de un socio con »

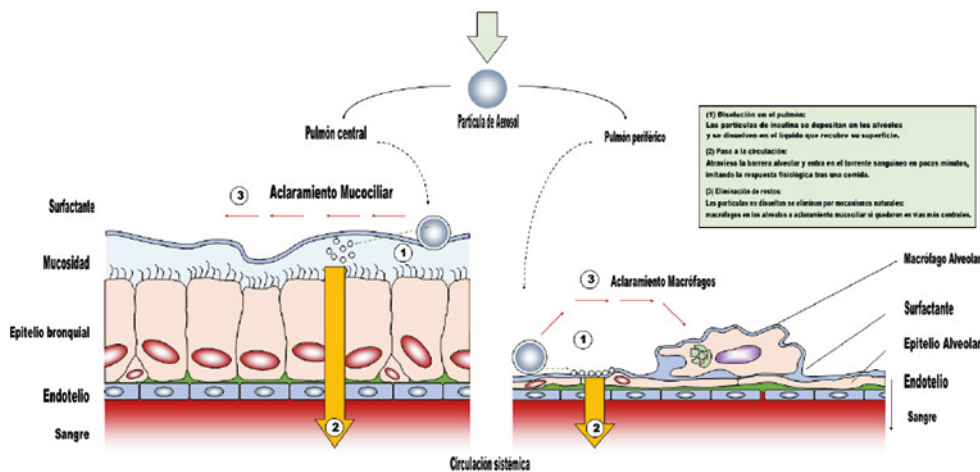


FIGURA 1. De la inhalación a la sangre: el recorrido de la insulina en el pulmón (Adaptado de Ruge y col., con modificaciones)³

INSULINA INHALADA Pros y Contras

RÁPIDO INICIO DE ACCIÓN actúa en 12–15 minutos, ideal para controlar la glucemia tras las comidas. DURACIÓN ACCIÓN MAS CORTA Menor riesgo de hipoglucemias tardías ADMINISTRACIÓN NO INVASIVA mejora la aceptación en personas con fobia o fatiga por inyecciones. MEJORA EL CONTROL POSPRANDIAL permite ajustar la dosis durante o tras la comida, adaptándose mejor a comidas irregulares o imprevisibles MENOR GANANCIA DE PESO EVITA EL METABOLISMO HEPÁTICO al administrarse por vía pulmonar, se evita la degradación hepática.	NO SUSTITUYE A LA INSULINA BASAL en diabetes tipo 1 debe combinarse con insulina subcutánea de acción prolongada MENOR EXPERIENCIA CLÍNICA en comparación con insulinas inyectables CONTRAINDICADA EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y FUMADORES EFFECTOS ADVERSOS PULMONARES Puede causar tos o irritación. Disminución del volumen espiratorio forzado (FEV1). CURVA DE APRENDIZAJE COSTE Mayor coste que las insulinas convencionales. MENOR VERSATILIDAD DOSIFICACIÓN Solo disponible en cartuchos con dosis fijas (4, 8 y 12 UI)
---	---

TABLA 1. Principales aspectos positivos y negativos de la insulina inhalada

» capacidad de integrarla en el sistema sanitario europeo.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA (5)

La insulina inhalada presenta un perfil farmacocinético distinto al de las insulinas subcutáneas, con un inicio de acción más rápido y una duración más corta (Tabla 2).

Es importante destacar que no existe equivalencia directa entre las dosis subcutáneas e inhaladas, por lo que cualquier cambio de una vía a otra debe realizarse con monitorización y ajuste individualizado para garantizar la seguridad y la eficacia del tratamiento.

RESULTADOS CLÍNICOS: CONTROL GLUCÉMICO CON INSULINA INHALADA

En los ensayos clínicos, la insulina inhalada ha demostrado una **eficacia comparable** a la de las insulinas prandiales inyectables en personas con diabetes tipo 1, siempre que se utilice junto con una insulina basal. Su acción más rápida (entre 7 y 15 minutos) y su menor duración permiten un mejor control de las glucemias tras las comidas y **reducen el riesgo de hipoglucemias** tardías.

En estudios comparativos con insulinas subcutáneas o placebo, la insulina inhalada technosphere mostró una elevación menor del pico glucémico tras las comidas y una exposición más breve, lo que permite una mayor flexibilidad en el mo-

mento de la administración, incluso justo al empezar o al terminar ingesta. Esta acción más corta, sin embargo, puede hacer necesario ajustar la insulina basal para evitar hiperglucemias.

En cuanto al control de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la insulina inhalada ha demostrado no inferioridad frente a las insulinas prandiales habituales. Además, algunos estudios han observado una menor ganancia de peso (6, 8).

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

La insulina inhalada es, en general, **bien tolerada**, aunque puede provocar algunos efectos respiratorios relacionados con su vía de administración. El más frecuente es la tos leve o moderada, que suele aparecer en los primeros días de tratamiento y pocos minutos tras la inhalación. Otros síntomas, como irritación faríngea o sensación de falta de aire, son poco habituales.

Se ha descrito una leve disminución del volumen espiratorio forzado (FEV), generalmente transitoria. Aunque no suele ser clínicamente relevante, se recomienda realizar una espirometría basal antes de iniciar el tratamiento y controlar su evolución si se mantiene el tratamiento a largo plazo. Esta necesidad de seguimiento puede suponer una carga adicional para los pacientes y el sistema sanitario.

Por estas razones, la insulina inhalada está contraindicada en personas con enfermedades pulmonares crónicas, como asma o EPOC, así como en fumadores. En exfumadores o pacientes con

antecedentes respiratorios leves su uso debe evaluarse de forma individualizada y siempre realizarse con seguimiento clínico adecuado.

En cuanto a la seguridad metabólica, los estudios muestran una incidencia de hipoglucemias similar o incluso menor que con insulinas prandiales inyectables, especialmente en el periodo tardío tras las comidas, gracias a su acción más breve (7, 8).

USO PRÁCTICO DE LA INSULINA INHALADA: ADMINISTRACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANEJO

Actualmente, la única insulina inhalada comercializada en el mundo se presenta como polvo seco en cartuchos precargados que se administran mediante un inhalador de bolsillo reutilizable. Aunque su manejo es sencillo, es fundamental seguir una técnica de inhalación adecuada para garantizar su eficacia.

La insulina está contenida en cartuchos de dosis fijas de 4, 8 y 12 unidades, que pueden combinarse para alcanzar la dosis necesaria.

La insulina debe inhalarse al inicio de las comidas, y en algunos casos puede ser necesario repetir la dosis una o dos horas después, según la respuesta glucémica.

El inhalador debe mantenerse a temperatura ambiente y sustituirse cada 15 días desde su primer uso. Los cartuchos se deben conservar refrigerados hasta su apertura. Una vez fuera del frigorífico, pueden usarse hasta 10 días si per-»

	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	INICIO DEL EFECTO (MINUTOS)	PICO DE EFECTO (HORAS)	DURACIÓN DEL EFECTO (HORAS)
INSULINAS DE ACCIÓN RÁPIDA				
INSULINA REGULAR (ACTRAPID®, HUMULINA®)	Intravenosa o subcutánea	30	1,5-3,5	7-8
INSULINAS DE ACCIÓN ULTRA-RÁPIDA				
LISPRO (HUMALOG®)	Subcutánea	15	0,5-1,25	2-5
ASPART (NOVORAPID®)	Subcutánea	10-20	1-3	3-5
GLULISINA (APIDRA®)	Subcutánea	10-20	1	6
TECHNOSPHERE (AFREZZA®, EEUU Y OTROS)	Inhalada	7-15	1	2-3

TABLA 2. Características farmacocinéticas de las principales insulinas rápidas y ultrarrápidas comercializadas

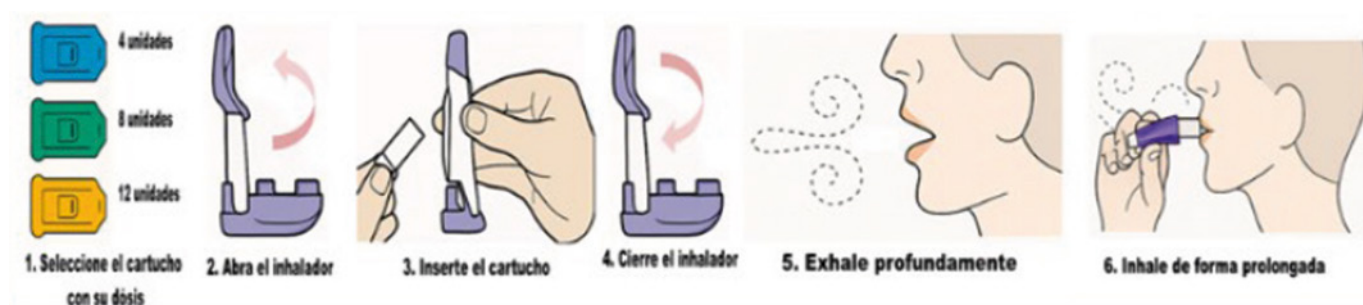


FIGURA 2. Cómo se usa la insulina inhalada

» manecen en su blíster o 3 días si se han extraído del mismo. Antes de su uso, se recomienda dejarlos a temperatura ambiente unos 10 minutos para mejorar la tolerancia.

Para su administración hay que insertar el cartucho de insulina en el dispositivo, cerrarlo, exhalar completamente alejándose del inhalador, e inhalar de forma profunda y sostenida. Tras la inhalación, se aconseja mantener unos segundos la respiración. Un **entrenamiento** adecuado del paciente es clave para asegurar un uso correcto (Figura 2).

BARRERAS Y PERSPECTIVAS DE FUTURO (4, 9)

Más allá de sus limitaciones actuales, la insulina inhalada plantea nuevas preguntas sobre el futuro de la insulino terapia. Su desarrollo responde a una necesidad no resuelta: contar con formulaciones de

insulina más fisiológicas, flexibles y mejor aceptadas por los pacientes. En este sentido, la vía inhalada sigue siendo una opción con potencial, especialmente si se avanza hacia formulaciones más estables, asequibles y fáciles de usar.

La insulina inhalada representa una innovación relevante, no tanto por su impacto generalizado, sino por lo que plantea en términos de **diversificación** de opciones terapéuticas y adaptación a necesidades individuales.

En este contexto, su papel no debe plantearse como alternativa universal, sino en opción complementaria en pacientes con necesidades específicas: acción ultrarrápida, rechazo a las inyecciones o patrones de alimentación impredecibles. Sin embargo, para consolidarse como alternativa válida, será imprescindible generar evidencia sólida sobre su impacto clínico y su repercusión en la calidad de vida. **D**

CONCLUSIONES

La insulina inhalada ofrece una opción complementaria para individualizar el tratamiento en diabetes, especialmente en pacientes seleccionados. Aunque puede mejorar la experiencia terapéutica, su uso está aún limitado por la escasa disponibilidad internacional, lo que condiciona su aplicación clínica real.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Attri B, Nagendra L, Dutta D, Shetty S, Shaikh S, Kalra S et al. Prandial Insulins: A Person-Centered Choice. *Curr Diab Rep.* 2024; 24(6):131-145. Doi: 10.1007/s11892-024-01540-8.
- 2.- Kumar Subramani P, P N R, Narayanasamy D. The Role of Pulmonary Drug Delivery in Modern Therapeutics: An Overview. *Cureus.* 2024; 16(9):e68639. Doi: 10.7759/cureus.68639.
- 3.- Barthold S, Kunschke N, Murgia X, Loretz B, Carvalho-Wodarz CS, Lehr CM. Overview of Inhaled Nanopharmaceuticals. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2023; 36(3):144-151. Doi: 10.1089/jamp.2023.29089.sb.
- 4.- Chan J, Cheng-Lai A. Inhaled Insulin: A Clinical and Historical Review. *Cardiol Rev.* 2017; 25(3):140-146. Doi: 10.1097/CRD.000000000000143.
- 5.- Heinemann L, Baughman R, Boss A, Hompesch M. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of a Novel Inhaled Insulin. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(1):148-156.
- 6.- Khan AB, Ahmad A, Ahmad S, Gul M, Iqbal F, Ullah H, Laiba S, Orakzai UK. Comparative Analysis of Inhaled Insulin With Other Types in Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2022;14(4):e23731. Doi: 10.7759/cureus.23731.
- 7.- Min T, Bain SC. Emerging drugs for the treatment of type 1 diabetes mellitus: a review of phase 2 clinical trials. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2023;28(1):1-15. Doi: 10.1080/14728214.2023.2188191.
- 8.- Hirsch IB, Beck RW, Marak MC, Kudva Y, Akturk HK, Bhargava A et al. A Randomized Trial Comparing Inhaled Insulin Plus Basal Insulin Versus Usual Care in Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2025 Mar 1;48(3):353-360.
- 9.- Renzu M, Hubers C, Conway K, Gibatova V, Mehta V, Taha W. Emerging Technologies in Endocrine Drug Delivery: Innovations for Improved Patient Care. *Cureus.* 2024;16(6):e62324. Doi: 10.7759/cureus.62324.