

# Avances en el tratamiento de la diabetes y calidad de vida

**A. Rodríguez Estévez<sup>1</sup>, M. I. Cabeza Díez<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.

<sup>2</sup>Pediatra. OSI Barrualde-Galdakao. Vizcaya. España.

La diabetes *mellitus* (DM) tipo I es una enfermedad crónica, de diagnóstico sencillo, pero de tratamiento complejo, que incide en múltiples aspectos de la rutina diaria de los pacientes.

Cuando la diagnosticamos, les decimos a los pacientes que van a poder seguir “normalmente” con su vida y esto es cierto en parte. Pueden seguir estudiando, haciendo deporte, viajando..., aunque todo va a cambiar. Ahora sus rutinas (juegos, deporte, salidas nocturnas) van a estar mediatizadas por el objetivo glucémico (normoglucemia), el miedo a la hipoglucemia y el control estricto de la alimentación. Al final, toda esa vida normal que anunciamos se convierte en cierta medida en una vida “en torno” a la diabetes. Esto sucede al menos en los diabéticos que persiguen un adecuado control glucémico. Sin embargo, no todos son capaces de dedicarle tanto esfuerzo y muchos de ellos optan por “convivir” con ella sin hacerle demasiado caso. Esta actitud, en general, conlleva hiperglucemias frecuentes, glucemias muy variables, etc. Esta postura, cómoda a corto plazo, implica un riesgo elevado de complicaciones crónicas que convertirán su “vida normal” en una vida dependiente de la enfermedad (diálisis, ceguera, infarto...).

Aunque la historia de la diabetes data de la antigüedad (la primera referencia aparece en el Papiro de Ebers, en 1500 a. C.), durante siglos han sido muy pocos los avances fundamentalmente en el tratamiento. El primero de ellos es, probablemente, el descubrimiento en 1869 por Paul Langerhans de los islotes que llevan su nombre; observó en el páncreas acumulaciones de células que formaban islotes, y que se diferenciaban de las células de las glándulas excretoras. En 1889 Joseph von Mering y Oscar Minkowsky extirparon el páncreas a animales y constataron que fallecían en pocas semanas, y que tenían la orina dulce; concluyeron que la extirpación del páncreas producía diabetes.

Pero, sin duda, el hito más importante en la historia de esta enfermedad ha sido el descubrimiento de la insulina, que convirtió una enfermedad mortal en una enfermedad crónica. Fue en diciembre de 1921 cuando Frederick G. Banting<sup>1</sup> utilizó un extracto pancreático oral, aunque con mínima reducción de la glucemia. La primera inyección de insulina la recibió en enero 1922 en el Hospital de Toronto (Dr. Walter R. Campbell) un joven de 14 años con diabetes grave (Figura 1); y ahora sí observaron marcada reducción en la cetonuria, la glucosuria y la glucemia. A principios de 1923, más de 1000 diabéticos eran tratados con insulina en EE. UU. y Canadá.

Las primeras insulinas derivaban de fuentes animales (porcina); posteriormente se sintetizaron por medio de ingeniería genética. También se han modificado los perfiles de las insulinas en un intento de simular lo mejor posible la insulina humana. Inicialmente se utilizaba insulina rápida o regular e insulina intermedia o NPH; en la actualidad análogos de acción rápida (Lispro, Aspart, Glulisina) y de acción prolongada (Glargina, Demir, Degludec) que imitan mejor la secreción fisiológica endógena.

En enero de 2006 la Comisión Europea aprueba la primera insulina inhalada (Exubera) para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 1 y 2, que sustituía el tratamiento con inyecciones subcutáneas. A los pocos meses fue retirada del mercado.

Otro punto de inflexión importante en el tratamiento fue la publicación del Diabetes Control and Complications Trial

**Cómo citar este artículo:** Rodríguez Estévez A, Cabeza Díez MI. Avances en el tratamiento de la diabetes y calidad de vida. Form Act Pediatr Aten Prim. 2020;13(1):1-3.

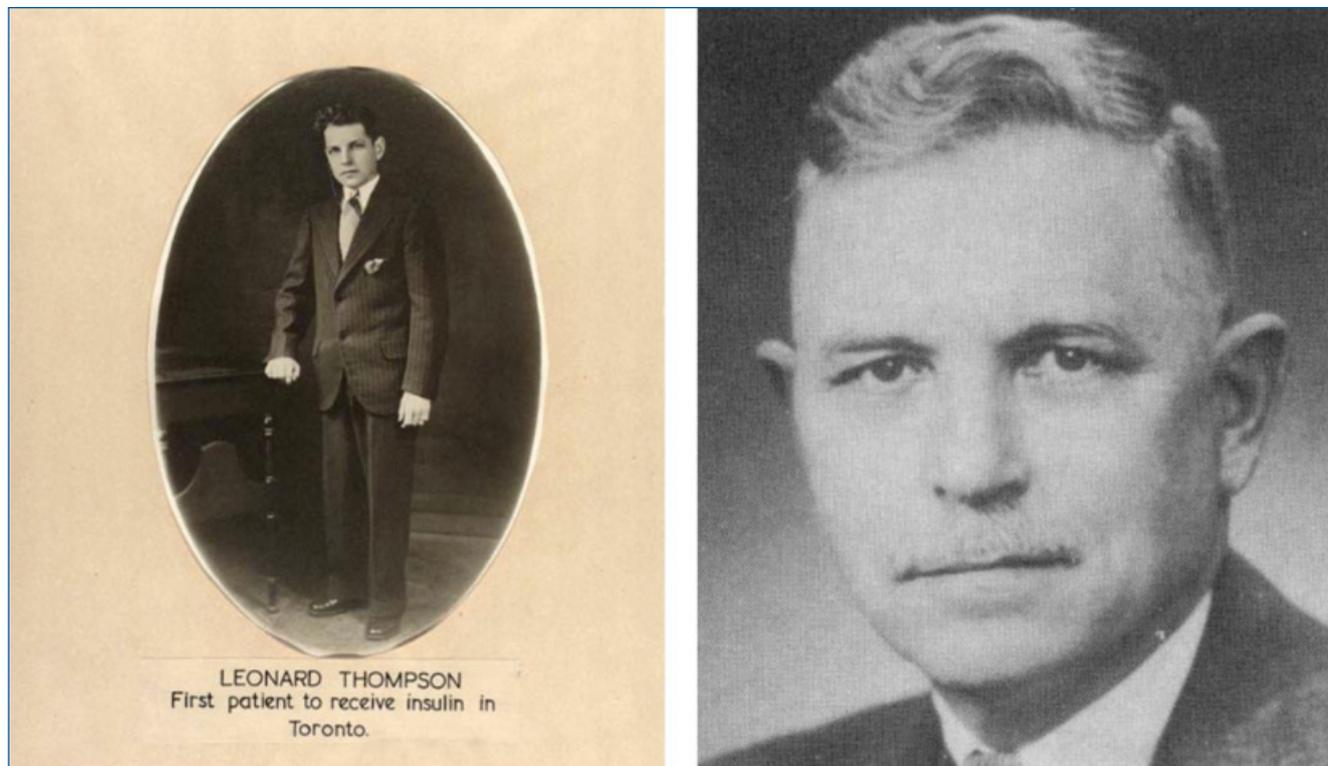


Figura 1. Primer paciente en recibir un tratamiento exitoso con insulina en el Hospital de Toronto, y Dr. Walter R. Campbell.

(DCCT) en 1993<sup>2</sup>, en la que se demuestra de forma inequívoca que el tratamiento intensivo (múltiples dosis de insulina) y la mejoría del control metabólico que conlleva disminuye significativamente el riesgo de complicaciones micro- y macrovasculares comparado con el tratamiento convencional. A partir de entonces, se adopta prácticamente de forma universal el tratamiento intensivo, que supone la administración de múltiples dosis de insulina subcutánea (1-2 dosis diarias de análogo de acción prolongada y 4 dosis de análogo de rápida antes de cada comida), así como el control estricto de la glucemia capilar (antes y después de cada comida, en hipoglucemia, nocturna). Es decir, para evitar complicaciones crónicas a largo plazo debemos invertir mucho tiempo y esfuerzo en el control estricto de la diabetes. Este tratamiento intensivo repercute claramente en la rutina diaria de los pacientes y se asocia a problemas psicológicos en jóvenes con diabetes, que tienen mayor incidencia de depresión<sup>3</sup>, ansiedad y trastornos del comportamiento alimentario. También se sabe que niños y jóvenes con mal control metabólico crónico asocian más problemas psicológicos subyacentes o patología psiquiátrica que niños con buen control metabólico.

El objetivo final del tratamiento de cualquier enfermedad es su curación, y en su defecto un tratamiento eficaz que sea sencillo de realizar y de compatibilizar con las actividades diarias.

El primer objetivo de curación consistiría en la no necesidad de administrar insulina con un control glucémico adecuado. Esta esperanza de curación inició su recorrido en 1988, cuando Ricordi publica un método automatizado para aislar islotes pancreáticos humanos. En la DM1, se ha comprobado que el trasplante alógeno de islotes de páncreas de donante mediante infusión intraportal disminuye las hipoglucemias y mejora la variabilidad glucémica y la calidad de vida. En general, se requiere más de un páncreas de donante para conseguir la independencia de la insulina. En la actualidad nos enfrentamos a numerosos problemas para su aplicación clínica; fundamentalmente la inmunosupresión para evitar el rechazo y la obtención de islotes de donantes. Para el primero, durante las dos últimas décadas se han evaluado nuevas terapias de inmunosupresión que eviten los inhibidores de la calcineurina que pueden dañar la función renal y los glucocorticoides que producen toxicidad en los islotes e insulinoresistencia<sup>4</sup>. Para el segundo, que es la necesidad de donantes de páncreas, se está investigando en terapia celular como futura fuente ilimitada de islotes.

La otra alternativa para mejorar la calidad de vida, el control metabólico y disminuir las complicaciones agudas y crónicas de la DM1 se encuentra en los avances tecnológicos. No todos los pacientes son capaces de adaptarse adecuadamente a ellos y al

hecho de llevar de forma continuada un dispositivo insertado en el cuerpo. No curan la enfermedad, pero simplifican mucho el tratamiento y permiten mantener la normoglucemia sin tanto esfuerzo. Uno de los aspectos esenciales para el control metabólico es la monitorización de la glucosa, que ha pasado de su medición en orina a su medición en plasma; y en la actualidad a la medición en líquido intersticial cada 5-15 minutos (monitorización continua).

En cuanto a la administración de insulina, la primera bomba se implantó a finales de 1970, aunque su auge ha tenido lugar en este siglo. Tiene una aceptación generalizada por parte de los pacientes, siendo infrecuente la discontinuación por problemas de portabilidad, desagrado o ansiedad, o problemas con el uso de la tecnología. Han evolucionado durante las últimas décadas desde sistemas de infusión de insulina programados por el paciente hacia sistemas automatizados de perfusión, el denominado “páncreas artificial” o *closed loop*, ya cerca de ser una realidad. Han ido sofisticándose con el tiempo, aportando nuevos beneficios como la suspensión de la perfusión de insulina en hipoglucemia (Medtronic Paradigm Veo 630G) y antes de que se produzca la hipoglucemia, (Medtronic 640G y Tandem Basal-IQ). No evitan todas las hipoglucemias, pero sí la mayoría. Otra de las ventajas de las bombas de insulina son las alarmas de hipoglucemia o hiperglucemia. Desde 2017 en EE. UU. y 2018 en Europa<sup>5</sup> están disponibles sistemas “parcialmente” automatizados o *hybrid closed-loop system* (Medtronic 670G), aprobada para niños mayores de 7 años, que infunden insulina en respuesta a la hiperglucemia o a la predicción de hiperglucemia. No está completamente automatizado, y el paciente debe informar de la ingesta de hidratos de carbono de cada comida y activar el bolo de insulina que indica la bomba. El algoritmo permite mantener normoglucemias nocturnas; aunque los algoritmos automatizados para comidas, deporte, enfermedad, etc., son todavía insuficientes.

Están en vías de comercialización en Europa otros dos sistemas híbridos, la bomba parche Kaleido con el sensor de glucemias Dexcom G6; y la bomba TandemX2 con Tecnología Control-IQ. Las ventajas de la terapia con bombas han sido demostradas en múltiples estudios que objetivan disminución de la HbA1c (0,2-1,1%), especialmente en pacientes peor controlados, y disminución en la frecuencia de hipoglucemia severa. Con los sistemas híbridos o semiautomatizados, es posible el control más estricto de las glucemias con un mayor tiempo en rango (TIR) entre 70-180 mg/dl.

El mayor problema de la tecnología es su precio; una revisión sistemática de su coste-efectividad muestra que es 1,4 veces más cara que la terapia multidosis; sin embargo, de este

coste se debería deducir los gastos que se generarían a largo plazo con las complicaciones de la diabetes que deberían disminuir con el mejor control metabólico (HbA1c y TIR).

Otro de los aspectos que generan mayor dificultad en la diabetes es el control de las glucemias. Para un adecuado control glucémico se requieren muchas glucemias capilares diarias. Los avances en los sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG) intersticial en tiempo real han supuesto una mejora clara en la calidad de vida de los pacientes. El sensor mide glucosa cada 1-5 min y envía y almacena datos cada 5-15 minutos. Aunque el *gold standard* en la toma de decisiones (insulina, hipoglucemia...) es la glucemia capilar, los sistemas MCG son cada vez más exactos (aportan adicionalmente flechas de tendencia y lo transmiten a un receptor, *smartphone* o reloj *smart*). En la actualidad existen 3 sistemas de MCG en tiempo real: Dexcom G6, Senseonics Eversense y Medtronic Guardian Sensor 3. Por último, Abbot FreeStyle Libre (o sistema Flash) escanea la glucosa intersticial de forma intermitente cuando realizas la lectura, y almacena los datos. La última versión (FSL2) ha añadido alarmas en hipoglucemia.

Otros apoyos tecnológicos son las *apps* (alimentación, control de diabetes...) y la telemedicina, que permite el control remoto más frecuente con el especialista.

No hay duda de que el objetivo final del tratamiento de la DM1 es su curación. Mientras esto se consigue, se debe intentar que la convivencia de los pacientes con esta enfermedad sea lo más fácil posible; siempre buscando el mejor control glucémico para minimizar las complicaciones de esta enfermedad tan dura y difícil de sobrellevar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Leiva-Hidalgo A, de Leiva-Pérez A. Experiences of first insulin-treated patients (1922-1923). *Am J Ther.* 2010;27:e13-e23.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
3. Reynolds K, Helgeson V. Children with diabetes compared to peers: depressed? Distressed? *Ann Behav Med.* 2011;42:29-41.
4. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med.* 2000;343:230-8.
5. Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet.* 2019;394:1265-73.