

Tratamiento de la diabetes mellitus

CESAR CHAVARRIA BONEQUI*

Todavía no se tiene la certeza de que un buen control de la glucosa sanguínea evite la aparición de las alteraciones vasculares y neurológicas en la diabetes mellitus. Sin embargo, en esta última década se han publicado los resultados de un control muy estricto de la glucemia en animales diabéticos, en los que se aprecia retardo considerable en la aparición de microangiopatía y aun regresión de la glomerulopatía.^{1,2}

Como los métodos habituales de aplicación de insulina no logran impedir que la glucosa ascienda o descienda por fuera de los límites fisiológicos, los investigadores han diseñado procedimientos que intentan alcanzar esa meta. En esencia, de esta búsqueda han surgido los progresos recientes en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Se sabe que la evaluación cotidiana de la glucosuria constituye un criterio inexacto de las fluctuaciones de

la glucosa sanguínea, así que ese índice ha cedido su lugar a la medición de glucosa capilar en aparatos llamados reflectómetros. Una delgada tira de plástico tiene, en uno de sus extremos, un cojincillo impregnado con glucosa oxidasa sobre el cual se aplica una gota de sangre; al cabo de un tiempo exacto, habitualmente un minuto, la reacción se detiene lavando el cojín con un chorro de agua. El cambio de color que se produce por la reacción, se lee introduciendo la tira en una ranura del reflectómetro, que posee una ventana en donde aparece el valor numérico correspondiente.

Se solicita al diabético que efectúe estos análisis varias veces al día, por lo general antes de cada comida principal; se pretende que las glucemias sean inferiores a 120 mg/dl, y a 160 mg/dl después de ella, buscando siempre que no descendan por debajo de 50 mg/dl.

Otro índice fiel del grado de control de la diabetes, lo constituye la estimación de las llamadas hemoglobinas "glucosiladas". Algunos componentes de la hemoglobina, por su desplazamiento en la electroforesis, se denominan "de movilidad rápida". De los tres

Recibido: 6 de febrero de 1985.
Aceptado: 11 de agosto de 1986.

* Académico numerario.

componentes rápidos, que se agrupan como HbA_{1c}, el A_{1c} es el que alcanza mayores concentraciones y que más se ha estudiado. La formación de esa parte de la hemoglobina, depende de la adición no enzimática de glucosa a la porción terminal de la cadena beta de la hemoglobina. Los eritrocitos incorporan la A₁ lentamente, a lo largo de su vida de 120 días, de manera que la proporción de esa fracción en la sangre, en un momento determinado, representa la concentración de glucosa a la cual estuvieron expuestos los eritrocitos.

Amplias y cuidadosas investigaciones en las circunstancias más diversas, han venido demostrando la utilidad de la medición de las hemoglobinas glucosiladas. En la revisión de la literatura que hice para esta presentación, es excepcional que algún artículo deje de mencionar la evaluación de estas hemoglobinas como criterio de apoyo para la apreciación del grado de control de la diabetes que se alcanzaba con el método bajo estudio.

La proporción de hemoglobina A_{1c} nunca es mayor de 10 por ciento en no diabéticos, mientras que se excede esa cifra cuando la glucemia estuvo elevada en los meses previos. Por lo tanto, aporta información sobre si el diabético, actualmente normoglucémico, lo logró con aplicación aguda de insulina o si en verdad esas cifras normales estuvieron presentes durante varias semanas.

En condiciones fisiológicas existen cantidades mínúsculas permanentes de insulina sanguínea, las cuales se incrementan con la ingestión de alimentos. Treinta a sesenta minutos después del principio de cada comida, la insulina alcanza un nivel máximo, que regresa al basal al cabo de dos o tres horas. Como resultado del aumento de insulina, el hígado capta y almacena la mayor parte de la glucosa ingerida, así que la tasa en la sangre casi nunca excede a 150 mg/dl. Cuando la insulina y la glucosa regresan a las cantidades sanguíneas basales, el hígado vuelve a liberar glucosa.

Una aplicación única de insulina a un diabético, no reproduce esas alternancias: o bien en el momento de su acción máxima logra la normoglucemia, con la consecuencia de que el resto del tiempo la glucosa está elevada, o se mantiene glucemia normal durante algunas horas, pero cuando su efecto es más intenso se desencadena hipoglucemia. Por lo tanto, si se pretende imitar el fenómeno normal, hay necesidad de proveer una tasa baja de insulina basal, lo que se logra con la de acción intermedia en dos aplicaciones diarias, y de agregar la de acción rápida antes de dos o tres de los alimentos principales. A este régimen, y otros similares de inyecciones múltiples de insulina, se les ha denominado "terapia convencional intensiva".

Las bombas de insulina.

Se han utilizado las bombas de "circuito cerrado" y las de "circuito abierto". En las primeras, la glucosa sanguínea se mantiene dentro de los límites deseados por la infusión intravenosa continua de insulina a velocidades variables. Esa velocidad de infusión se regula, momento a momento, por la monitorización de la glucosa y una señal de retroalimentación computada. La carencia de un sensor de glucosa práctico, el requerir de tomas de sangre continuas para análisis, así como tener que sujetar al paciente al analizador de glucosa, limita la utilización de esos equipos a enfermos hospitalizados y durante tiempos breves.

En 1978 se empezaron a emplear las bombas de circuito abierto, es decir, sin retroinformación de las cifras de glucemia y la modificación consecutiva de las velocidades de inyección. Aunque aparecen nuevos modelos con frecuencia, esencialmente consisten de una jeringa incluida en un estuche portátil. De la jeringa parte un catéter muy delgado, que termina en una fina aguja del número 27, la que se inserta debajo de la piel y se sujeta con tela adhesiva. La insulina que contiene la jeringa se disuelve a concentraciones deseadas, y la velocidad de inyección se regula por la presión del émbolo, accionada por la electricidad que emana de pequeñas pilas. La bomba provee una infusión basal de insulina, con una frecuencia que representa alrededor del 60 por ciento de los requerimientos de un día, y tiene un dispositivo adicional que impulsa bolos de la hormona en los momentos en que se desee, a dosis que complementan el 40 por ciento restante de las demandas cotidianas.

Estas bombas se instalan en el hospital, habitualmente después de dos días en los que se mide la glucemia cada hora, obteniendo la sangre a través de un catéter endovenoso. Con este conocimiento se diseña la terapia convencional intensiva, a la que se hacen ajustes en los días sucesivos.

Al tiempo de efectuar estas indispensables evaluaciones, se transmiten instrucciones a los pacientes o sus familiares, de manera que ya en su domicilio puedan hacer las modificaciones a las dosis y a los esquemas de infusión de la insulina, de acuerdo a los resultados de las frecuentes mediciones de glucosa capilar que efectúan.

Un requisito para el éxito del régimen, lo constituye la similitud de la composición de la dieta y el horario de las comidas de un día. También es importante que las actividades físicas estén sistematizadas, sensiblemente de igual intensidad y a la misma hora día con día.

Los muy numerosos artículos que describen resultados de diversos enfoques del tratamiento con estas bombas de infusión continua de insulina, empezaron por demostrar que su empleo es un procedimiento confiable para la regulación de la glucemia.³ Las amplitudes de las alzas y las bajas en la glucosa san-

guínea, fueron menores que con los métodos convencionales. Precizaron, también, que las bombas pueden usarse en la vida diaria de los diabéticos,⁴ y que ellos aprenden a regular las variables exigencias de insulina, de tal manera que llegan a diseñar esquemas más exactos que los que el médico propone.

Al comparar la efectividad del tratamiento convencional estricto con el de las bombas, tanto en ambiente hospitalario como a domicilio,^{5,6} se concluyó que en el hospital ambos son igualmente útiles, en tanto que en el hogar es preferible la bomba, siempre y cuando haya motivación adecuada, educación e inteligencia de los pacientes o sus familiares, y disposición de los médicos para aceptar los contactos telefónicos con el enfermo durante las 24 horas del día.

Otros artículos comunican un grado similar de control cuando alternan a sus sujetos en tratamientos convencionales rígidos por un tiempo y de bombas en otro.⁷

Las cantidades de insulina que se requieren son similares con ambos sistemas,⁸ aunque algunos utilizan dosis menores.⁹

Se han descrito múltiples evidencias de mejoría en las alteraciones metabólicas de la diabetes, propiciadas por el uso de las bombas: a) Reducción o normalización del colesterol sérico, triglicéridos, ácidos grasos libres y lipoproteínas de baja densidad, con aumento simultáneo de las lipoproteínas de alta densidad, a las que se atribuye el desprendimiento del colesterol vascular.¹⁰ b) Restauración a lo normal de las concentraciones sanguíneas de varios aminoácidos.¹¹ c) Los niveles de glucagon plasmático, que tienden a ser altos cuando la glucosa está mal controlada, regresan a lo normal, quizá haciendo al paciente menos susceptible a la cetosis.¹² d) La exagerada respuesta de la hormona de crecimiento al ejercicio, se normaliza.¹¹ e) Las somatomedinas séricas aumentan, aunque antes del control estricto fueran normales, y los niños parecen crecer a mejor velocidad.¹³

Sin embargo, los objetivos principales del empleo de las bombas, es decir, la prevención o regresión de los daños que cursan con la diabetes de larga duración, todavía no se han alcanzado. En tanto que hay descripciones de la magnífica evolución de la retinopatía en algunos casos,¹⁴ casi todos los autores están de acuerdo en que una vez que la retinopatía proliferativa se ha establecido, la normalización de la glucemia no produce mejoría y hasta podría acelerar el proceso.

Esa normalización de la glucosa parece evitar o retardar el desarrollo de la nefropatía y de la neuropatía, sin que estas conclusiones sean definitivas. Quienes realmente podrían beneficiarse por las bombas, son las embarazadas con historia de control difícil y los diabéticos en quienes otros procedimientos han fallado.

El portar una bomba de este tipo, aparte de su elevado costo, en vez de simplificar complica la vida de

la persona; exige individuos muy motivados, inteligentes, que sepan ajustar los esquemas insulínicos, regular su alimentación y el ejercicio, y dar el cuidado necesario al equipo. El uso de estos implementos no está exento de riesgos; los más frecuentes son los de inflamación e infección del sitio donde se colocó la aguja. Ha habido casos de cetosis y de hipoglucemia graves, atribuibles más bien a descuido de los enfermos, pero también hay fallas del propio equipo.

A pesar de los beneficios potenciales del estricto control de la glucemia, llama la atención un artículo publicado en agosto de 1984, en el que informan los resultados de la evaluación de la confiabilidad de los datos de la glucosa capilar que proporcionan los enfermos.¹⁵ Sin que ellos lo advirtieran, se colocaron dispositivos de memoria en los reflectómetros que habrían de usar; así quedaban registradas las fechas, horas y resultados de las determinaciones, que se compararon después con los informes escritos que reportaron los pacientes. La cuantía de la glucosa anotada fue enormemente menor que la real, a veces hasta 100 mg/dl, en tres cuartas partes de los sujetos. El exceso de los datos reportados con respecto a los que se hicieron en realidad, fue de 40 por ciento en promedio. Dos tercios de los individuos pretendieron ocultar las cifras de hiper o de hipoglucemia, conduciendo a sugerencias inadecuadas de los médicos tratantes.

Cabe, entonces, reflexionar sobre las razones que llevan a muy pocos diabéticos a un impecable control, según sus particularidades orgánicas y psíquicas.

La familia tiene una participación muy importante, sobre todo en el caso de los niños diabéticos. Se ha encontrado estrecha correlación entre el mal control y la integración familiar defectuosa.

Curiosamente, otras investigaciones han revelado una muy pobre relación entre el grado de conocimiento de los diversos ángulos de la enfermedad, evidenciado por exámenes prácticos y teóricos, y lo apropiado del manejo de la diabetes. Cuando menos una tercera parte de los examinados sabe qué hacer, pero no lleva a cabo ningún esfuerzo por hacerlo. Se ha dicho que, con frecuencia, el médico se encuentra en la frustrante posición de que sus esfuerzos se entorpecen más por el paciente que por la enfermedad.

Pero en muchos casos el propio médico es el culpable de la conducta que siguen sus enfermos. No hay duda de que de la interacción entre ambos, pueden emanar la inclinación a la disciplina o a la rebeldía por parte del paciente.

Para obtener una colaboración más amplia, parece necesario pasar a una relación médico-paciente en la que aquél no está acostumbrado a desenvolverse: la de participación mutua. Al tiempo que transmite conocimientos acerca de la enfermedad, concede mayor participación al enfermo en las decisiones acerca de su propia salud.

Ante la cada vez más vigorosa probabilidad de que la diabetes sea una enfermedad autoinmune, han

aparecido enfoques terapéuticos novedosos que producen optimismo. Al tratar a individuos con diabetes de menos de un año de evolución por medio de un medicamento inmunosupresor, la ciclosporina, se observó una dramática reducción en los requerimientos de insulina, de tal magnitud que en muchos de los enfermos no se necesitó de ella en el periodo de un año que abarcaba el estudio.¹⁶

Todavía es temprano para saber si ese efecto se mantiene después de administrar la ciclosporina durante un momento crítico de la enfermedad, si existe ese momento, y si el medicamento causa daño (que pudiera ser mayor que el ocasionado por la diabetes).

Los trasplantes de páncreas en gemelos idénticos, uno de los cuales es diabético, y de células de los islotes de Langerhans en humanos, ofrecen mayores esperanzas de éxito si se toman en cuenta los eventos de inmunosupresión y se procede contra aquellos que son inconvenientes.

REFERENCIAS

1. ENGERMAN, R.; BLOODWORTH, J.M.B.; NELSON, S. y MADISON, B.S.: *The relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control*. Diabetes. 1977; 26:760.
2. RASCH, R.: *Prevention of diabetic glomerulopathy in streptozotocin diabetic rats by insulin treatment*. Diabetologia. 1979; 17:243.
3. TAMBORLANE, W.V.; SHERWIN, R.S.; GENEL, M. y FELIG, P.: *Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump*. N. Engl. J. Med. 1979; 300:573.
4. MECKLENBURG, R.S.; BENSON, J.W.; BECKER, N.M.; BRAZEL, P.L.; FREDLUND, P.N.; NIELSEN, R.L.; SANNAR, C.A. y STEENROD, W.J.: *Clinical use of the insulin infusion pump in 100 patients with type I diabetes*. N. Engl. J. Med. 1982; 307:513.
5. NATHAN, D.N.; LOU, P. y AVRUCH, J.: *Intensive conventional and insulin pump therapies in adult type I diabetes. A crossover study*. Ann. Int. Med. 1982; 97:31.
6. PICKUP, J.C.; WHITE, M.C.; KEEN, H.; PARSONS, J.A. y ALBERTI, J.G.M.M.: *Long-term continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes at home*. Lancet 1979; ii:870.
7. REEVES, M.L.; SEIGLER, D.E.; RYAN, E.A. y SKYLER, J.S.: *Glycemic control in insulin-dependent diabetes mellitus. Comparison of outpatient intensified conventional therapy with continuous subcutaneous insulin infusion*. Am. J. Med. 1982; 72:673.
8. BOUGNERES, P.F.; LANDIER, F.; LEMMEL, L.; MENSIRE, A. y CHAUSSAIN, J.L.: *Insulin pump therapy in young children with type I diabetes*. J. Pediatr. 1984; 105:212.
9. LOEWENSTEIN, J.E.: *Insulin pumps and other recent advances in the outpatient treatment of diabetes*. Arch. Int. Med. 1984; 144:755.
10. DUNN, F.L.; PETRI, A. y RASKIN, P.: *Plasma lipid and lipoprotein levels with continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes mellitus*. Ann. Int. Med. 1981; 95:426.
11. SHERWIN, R.S.; TAMBORLANE, W.V. y GENEL, M.: *Treatment of juvenile-onset diabetes by subcutaneous infusion of insulin with a portable pump*. Diabetes Care. 1980; 3:301.
12. RASKIN, P.; PIETRI, A. y UNGER, R.: *Changes in glucagon levels after four to five weeks of glucoregulation by portable insulin infusion pumps*. Diabetes. 1979; 28:1033.
13. TAMBORLANE, W.V.; HINTZ, R.L.; BERGMAN, M.; GENEL, M.; FELIG, P. y SHERWIN, R.S.: *Insulin-infusion-pump treatment of diabetes. Influence of improved metabolic control on plasma somatomedin levels*. N. Engl. J. Med. 1981; 305:303.
14. STENO STUDY GROUP; LAURITZEN, T. y col: *Effect of 6 months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin-dependent diabetes with background retinopathy*. Lancet. 1982; i:121.
15. MAZZE, R.S.; SHAMOON H.; PASMANTIER, R.; LUCIDO, D.; MURPHY, J.; HARTMANN, K.; KUYKENDALL, V. y LOPATIN, W.: *Reliability of blood glucose monitoring by patients with diabetes mellitus*. Am. J. Med. 1984; 77:211.
16. MARX, J.L.: *Diabetes- A possible autoimmune disease*. Science, 1984; 225:1381.