CICLO DE CONFERENCIAS

LA APORTACIÓN DE LA TECNOLOGÍA SANITARIA

XIII Conferencia:

"INNOVACIÓN TECNOLÓGICA EN DIABETES"

REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

fundación Tecnología y Salud

CICLO DE CONFERENCIAS

LA APORTACIÓN DE LA TECNOLOGÍA SANITARIA

XIII Conferencia:

"INNOVACIÓN TECNOLÓGICA EN DIABETES"

Real Academia Nacional de Medicina

fundación Tecnología y Salud

MDCCXXXIII
REAL ACADEMIA DE MEDICINA
MCMXIII

ÍNDICE

XIII Conferencia: "Innovación tecnológica en Diabetes"

Madrid, 10 de octubre de 2013

Introducción 7

Ponencias 9

Excmo. Sr. D. Joaquín Poch Broto 11
Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina

Sra. Dña. Margarita Alfonsel 12
Secretaria del Patronato de la Fundación Tecnología y Salud

Excmo. Sr. D. Manuel Serrano Ríos 14
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina
Catedrático de Medicina Interna de la Universidad Complutense de Madrid

Sr. D. Luis Felipe Pallardo 22
Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición
del Hospital Universitario La Paz
Catedrático de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

Sr. D. Javier Colás 28
Presidente de la Fundación Tecnología y Salud

Sr. D. Luis Carlos Hernández 34
Representante de Patrono de la Fundación Tecnología y Salud

Sr. Dña. Fátima Bosch 38
Directora del Centro de Biotecnología Animal y Terapia Genética
de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB)

Conclusiones 42

Galería de fotos 44

INTRODUCCIÓN

En los próximos años se calcula que 134 millones de personas en todo el mundo desarrollarán diabetes. En España, según los datos del Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (Ciberdem), la prevalencia total se sitúa ya en el 13,8% de la población y cerca del 6% está sin diagnosticar.

A diferencia de otras patologías, el paciente diabético precisa de una serie de autocuidados para prevenir las graves complicaciones asociadas al control inadecuado de los niveles de glucemia, como son la ceguera, la insuficiencia renal, las amputaciones o las enfermedades cardiovasculares. En todo este escenario de fomento de la calidad de vida y de refuerzo del autocuidado del paciente, el Sector de Tecnología Sanitaria cumple un papel fundamental, ya que pone a disposición de los pacientes y de los profesionales los productos e instrumentos necesarios para proporcionar una atención sanitaria continua, eficiente y de calidad.

La XIII conferencia del Ciclo "La aportación de la Tecnología Sanitaria" sobre "Innovación tecnológica en Diabetes", organizada bajo la colaboración establecida desde el año 2008 entre la Real Academia Nacional de Medicina y la Fundación Tecnología y Salud, pretende profundizar en la situación real de la diabetes y las perspectivas actuales y futuras de tratamiento, atendiendo además a dos grandes áreas de interés de la diabetología como son las gestantes diabéticas y las complicaciones asociadas al pie diabético.

La educación sanitaria con contrastada evidencia científica constituye el primer escalón en la prevención de la diabetes desde los primeros momentos de la vida y de forma continuada, ya que alcanzar la autonomía permite al paciente minimizar las complicaciones derivadas de su mal o inadecuado control.

La Tecnología Sanitaria actúa como complemento indispensable de esta Educación en Salud, cuya finalidad es formar y hacer al paciente diabético responsable. La necesidad de medir varias veces al día el nivel de glucosa y lograr el autocontrol glucémico ha impulsado el desarrollo de novedosos dispositivos, como los infusores continuos de insulina o los sensores continuos de glucosa, todos ellos encaminados a mejorar el futuro y la calidad de vida del paciente.

El Sector de Tecnología Sanitaria pone a disposición de los pacientes y los profesionales los elementos necesarios para lograr un buen control, abriendo así la puerta a la especificidad en el manejo de cada paciente diabético. La innovación, como elemento característico y diferencial del Sector, permite aportar soluciones y satisfacer las necesidades de los pacientes, ofreciéndoles la posibilidad de gestionar su enfermedad e integrando a su alrededor las actuaciones de los profesionales sanitarios para aumentar la calidad de vida y disminuir los costes asociados.

Pero el futuro del abordaje de la diabetes parece no tener fin. Los avances en terapia génica han abierto las puertas a la aparición de estrategias de tipo preventivo, curativo, sustitutivo y de control de las complicaciones secundarias de la diabetes que están logrando ayudar a normalizar los niveles de glucosa a largo plazo, recuperar el peso corporal y mantener los niveles de insulina dentro de los parámetros normales.

Dña. Margarita Alfonsel Jaén

Secretaria del Patronato de la Fundación Tecnología y Salud

PONENCIAS

ÍNDICE

PONENCIA01

Excmo. Sr. D. Joaquín Poch Broto
Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina

"No hay ninguna especialidad en la Medicina donde no tengamos más o menos contacto directo con la diabetes"

EL OBJETIVO DE LA CONFERENCIA ES PROFUNDIZAR EN LA DIABETES COMO UNA GRAVE ENFERMEDAD DE SALUD PÚBLICA Y CONOCER CUÁLES SON SUS AVANCES Y SU SITUACIÓN ACTUAL.

La diabetes es un grave problema de salud pública que centra nuestra atención en esta conferencia, la decimotercera del Ciclo impulsado por la Real Academia Nacional de Medicina y la Fundación Tecnología y Salud. Nuestro deseo es que esta relación de cordialidad y colaboración mutua que mantienen ambas instituciones desde hace años nos permita seguir abordando en el futuro temas punteros dentro del panorama de la medicina asistencial.

En su apuesta por la divulgación académica, la Real Academia Nacional de Medicina organiza muchos tipos de actos, algunos propios, otros externos y otros, como es el motivo que hoy nos reúne aquí, en colaboración con entidades de prestigio muy asentadas dentro del panorama sanitario español.

Todos estos encuentros tienen un denominador común que es el rigor y la seriedad del acto que se organiza, con los que la RANM se ha ganado el prestigio del que goza en la actualidad. En el día de hoy nos enfrentamos con un tema de importancia epidemiológica que está absolutamente fuera de toda duda, incluso en cualquier área de la Medicina. No hay ni una sola especialidad donde no tengamos más o menos contacto directo con la diabetes y con el fin de conocer cuáles son los avances y la situación actual de esta problemática, hoy contaremos con la opinión de expertos de primer nivel.

Qué les voy a decir de Margarita Alfonsel, que es la secretaria y alma de la Fundación Tecnología y Salud. Contamos con la participación del profesor Manuel Serrano Ríos, que es una autoridad de nivel internacional en estos temas, al igual que el profesor Felipe Pallardo y Fátima Bosch. También nos acompañan Javier Colás, presidente de la Fundación Tecnología y Salud, y Luis Carlos Hernández, representante de Patrono de la Fundación Tecnología y Salud.

Como podrán comprobar estamos ante una reunión de primer nivel que estoy seguro será extraordinariamente satisfactoria para todos los asistentes. Les felicito a ustedes por podernos encontrar en una mañana como hoy.

PONENCIA02

Sra. Dña. Margarita Alfonsel
Secretaria del Patronato de la Fundación Tecnología y Salud

"La innovación tecnológica permite hablar de especificidad en el manejo del paciente diabético, convirtiéndolo en un paciente comprometido y responsable"

LA DIABETES HA AUMENTADO SU PREVALENCIA A NIVEL MUNDIAL DURANTE LOS ÚLTIMOS AÑOS, UN PROBLEMA SOCIAL QUE AFECTA A PERSONAS DE TODAS LAS EDADES Y SUPONE UN DETERIORO NOTABLE DE LA SALUD. POR ELLO, EN ESTE ESCENARIO LA EDUCACIÓN Y LA TECNOLOGÍA SANITARIA JUEGAN UN PAPEL ESENCIAL, PUESTO QUE SON NECESARIAS PARA ALCANZAR LA EXCELENCIA EN EL CUIDADO DE LOS PACIENTES CON ESTA ENFERMEDAD.

> **"A día de hoy la diabetes tipo 2 es una auténtica epidemia con más de 247 millones de personas afectadas en todo el mundo"**

Es un honor para mí, como secretaria del Patronato de la Fundación Tecnología y Salud y en nombre de nuestro presidente que hoy intervendrá como ponente, presidir este decimotercer encuentro del Ciclo de conferencias "La aportación de la Tecnología Sanitaria", organizado bajo la colaboración establecida, hace ya algunos años, entre la Real Academia Nacional de Medicina y nuestra Fundación.

Hoy tenemos la oportunidad de analizar una patología como la diabetes, considerada para algunos como "la epidemia del siglo XXI", ya que el aumento de su prevalencia ha sido espectacular en los últimos años a nivel mundial. De la mano de los más brillantes expertos en la materia tendremos la ocasión de destacar el extraordinario valor de la Tecnología Sanitaria y la importancia de la innovación para alcanzar la excelencia en el cuidado de los pacientes con esta enfermedad.

ÍNDICE

La lucha contra la diabetes no es sólo un reto clínico, sino también y fundamentalmente, un problema social, ya que afecta a personas de todas las edades y supone un deterioro notable y preocupante de la salud y calidad de vida de dichos pacientes.

Hace algunos años la diabetes se consideraba solo como una enfermedad asociada al envejecimiento, pero actualmente ha retrocedido una generación para afectar a personas en edad laboral, especialmente en los países en desarrollo.

A día de hoy la diabetes tipo 2 es una auténtica epidemia con más de 247 millones de personas afectadas en todo el mundo, según datos de la OMS, una cifra que se espera alcance los 380 millones en el año 2025.

En España, según los datos del Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), la prevalencia total de diabetes tipo 2 se sitúa ya en el 13,8% de la población, cifra que se convierte en realmente alarmante si consideramos que el 6% de la población es diabética y lo desconoce.

Por otra parte, la diabetes tipo 1, la que debuta en la etapa infantil, supone entre el 10 y el 15% del total de casos y es la segunda enfermedad crónica más frecuente en la infancia. Hoy hablamos de unos 30.000 niños menores de 15 años afectados y cada año se registran más de mil casos nuevos.

Aunque la hiperglucemia crónica puede ser de dos tipos en función de los factores que la originan, la forma de enfrentarse a ella debe ser común y basada en cuatro pilares fundamentales: control metabólico (glucemia, colesterol, tensión arterial, etc.), ejercicio físico moderado, realizar controles oftalmológicos periódicos, así como evitar la obesidad y no fumar.

La educación sanitaria constituye además una pieza esencial en su tratamiento y prevención. Así, a pesar de que la mayoría de los jóvenes con diabetes tipo 1 pone interés en su cuidado, sólo el 13% de los pacientes de entre 16 y 24 años y el 36% de los menores de 40 alcanzan un buen control. Estos datos muestran que todavía queda mucho camino por recorrer.

Los expertos que participarán en la conferencia hoy nos confirmarán que el índice de complicaciones agudas y crónicas de la diabetes, como la ceguera, las amputaciones, las enfermedades renales y cardiovasculares y los ingresos hospitalarios, pueden minimizarse combinando la educación al paciente con su implicación directa en la gestión de su enfermedad, ya que se ha demostrado que medidas simples relacionadas con el estilo de vida son eficaces para prevenirla o retrasar su aparición.

En todo este escenario, el Sector de Tecnología Sanitaria cumple un papel fundamental, ya que pone a disposición de los pacientes y los profesionales los productos y los instrumentos necesarios para facilitar una atención sanitaria continua y de calidad. Hablamos de productos sanitarios como los infusores continuos de insulina, los sensores continuos de glucosa, del páncreas articial telemático, así como de los glucómetros y de las tiras reactivas.

La innovación tecnológica permite hablar de especificidad en el manejo del paciente diabético, que cuenta con la posibilidad de adaptar su sistema de medición para el control en función de sus características individuales, y convertirse así en un paciente comprometido y responsable.

Todos estos elementos son muestra del esfuerzo innovador de un sector como el de la Tecnología Sanitaria comprometido con el entorno que lo rodea y que pretende contribuir a afrontar mejor la enfermedad, facilitar la autonomía y mejorar, en definitiva, el futuro y la calidad de vida de los pacientes.

Para conocer, dimensionar y abordar una patología como la diabetes y sus complicaciones nos confirman que es preciso incidir en el diseño de estrategias de prevención y en programas de educación terapéutica para el autocontrol del paciente.

Es un honor poder presentarles hoy a cinco destacados expertos, quienes nos ayudarán a profundizar en el concepto y la evolución de esta patología, y en las líneas de investigación en las que están trabajando activamente los profesionales sanitarios, siempre con el apoyo y compromiso del Sector de Tecnología Sanitaria.

La industria tiende la mano así al resto de agentes que integramos el sistema con la finalidad de que, entre todos, estimulemos y apoyemos la adopción de medidas eficaces de vigilancia, diagnóstico, prevención y control de la diabetes y sus complicaciones y factores de riesgo.

PONENCIA03

Excmo. Sr. D. Manuel Serrano Ríos
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina
Catedrático de Medicina Interna de la Universidad Complutense de Madrid

"Controlar la toxicidad crónica celular provocada por la hiperglucemia es uno de los objetivos básicos del abordaje de la diabetes"

LA DIABETES NO ES UNA ENFERMEDAD HOMOGÉNEA, ES UNA COLECCIÓN DE SÍNDROMES UNIDOS ENTRE SÍ POR EL DENOMINADOR COMÚN DE LA HIPERGLUCEMIA CRÓNICA, EXPRESADA CLÍNICAMENTE. DETERMINAR EL NIVEL DE PREDIABETES, ELABORAR UNA BUENA HISTORIA CLÍNICA Y FAMILIAR Y REALIZAR UNA FENOTIPACIÓN ESTRICTA DEL TIPO DE DIABETES SON ESENCIALES PARA INDIVIDUALIZAR EL TRATAMIENTO DE CADA PACIENTE Y PREVENIR LAS COMPLICACIONES ASOCIADAS.

> **"La diabetes tipo 2 es una pandemia gemela con la obesidad y más del 50% de los casos de diabetes tipo 2 pasan desapercibidos"**

Comenzamos hoy una sesión muy especial para la Real Academia Nacional de Medicina porque permite abordar desde distintos puntos de vista un problema que no solo es importante desde un punto de vista nosológico, sino desde el punto de vista socio-económico y que impacta gravemente sobre la economía de la salud personal y colectiva.

Por eso, hoy considero imprescindible comenzar mi intervención definiendo lo que se entiende por Diabetes Mellitus.

Diabetes Mellitus: concepto y clasificación

La Diabetes Mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia crónica resultante de defectos (genes vs ambiente) en la función de la célula y, por tanto, en la secreción de insulina, en la acción de esta hormona o en ambas, situación que provoca la heterogeneidad clínica y etiopatogénica de la Diabetes Mellitus.

ÍNDICE

Las complicaciones a largo plazo de la hiperglucemia crónica incluyen disfunción y fracaso funcional de numerosos órganos: retina, riñón, nervios, corazón y cerebro.

Conviene recordar que la tríada glucosa-hígado-célula (ver figura 1), mediada por la insulina, es la que regula los niveles de glucosa que actualmente se consideran como normal de 70 a 100 mg/dl en sangre periférica.

Esta relación triangular entre la glucosa, el hígado y la célula mediada por la insulina, hace accesible la glucosa contenida en los alimentos y activa los mecanismos moleculares en órganos diana como el hígado, el músculo esquelético o el tejido adiposo. En este juego desarrollan un importante papel los factores ambientales y genéticos que van a desequilibrar o mantener el equilibrio de la concentración de glucemia en sangre.

El impacto de la diabetes es a corto y largo plazo. La hiperglucemia es un tóxico celular importante que prácticamente no respeta tejido alguno. Es un tóxico para los vasos, para el sistema nervioso periférico, retina, riñón y para el sistema nervioso central.

A lo largo de la historia, la clasificación de la diabetes ha ido cambiando del umbral de glucemia que se considera anormal (ver figura 2).

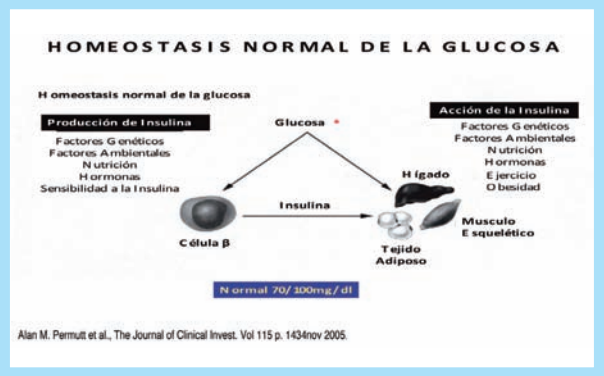

Figura 1.

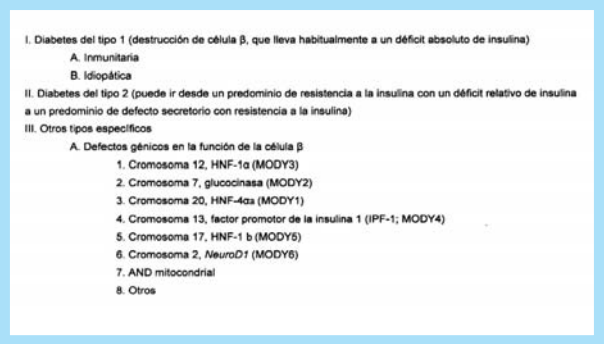

Figura 2.

Hiperglucemia: diagnóstico de diabetes

- Glucosa en plasma casual ≥ 200 mg/dl (11,1 mm/l).
- Glucosa en plasma en ayunas ≥ 126 mg/dl (7,0 mm/l).
- Glucosa en plasma a las 2-hr después de curva de tolerancia oral 75-g (OGTT) ≥ 200 mg/dl (11,1 mm/l).

Confirmado por una segunda determinación.

En la actualidad hemos optado por seguir las recomendaciones de la Sociedad Americana de Diabetes del año 2013. Es decir, se entiende por hiperglucemia cuando se presenta una cifra de glucemia superior a los 200 mg/dl en ayunas o superior a 126 mg/dl o después de sobrecarga oral a la glucosa superior a 200 mg/dl (ver figura 3).

Si nos centramos en la epidemiología, se ha dicho anteriormente que la diabetes es una pandemia; pero en el caso de la diabetes tipo 2 es una pandemia gemela con la obesidad. Es tal la íntima relación entre diabetes y obesidad que recientemente se ha admitido una terminología que, a mi modo de ver, no es del todo correcta, la diabesidad.

Las cifras que presento a continuación vienen recogidas en un trabajo publicado por el grupo de Paul Zimmet en el *Nature Reviews of Endocrinology 2012*. Las cifras que aquí aparecen, 37,4 18,5 y 76,7% de la población mundial, se refieren a las cifras en millones de individuos afectados actualmente con diabetes en diversas zonas del planeta (ver figura 4).

La previsión de esta pandemia creciente es alarmante. Por ejemplo, en el caso de China, el número de individuos con diabetes alcanzaría los 112,8 millones, con lo que se produciría un aumento del 47% respecto a las cifras actuales. Esta tendencia es similar en otros países, como un 72% en la India o un 94% en otras zonas del sureste asiático.

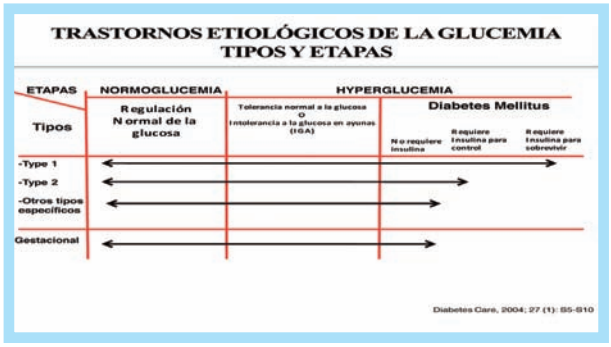

Figura 3.

> **“En la actualidad se habla de prediabetes si el paciente presenta una glucemia en ayunas de 100 a 125, de intolerancia a la glucosa ante unos valores a las dos horas de la sobrecarga oral de más 199 y una hemoglobina glicada entre 5,7 y 6,40”**

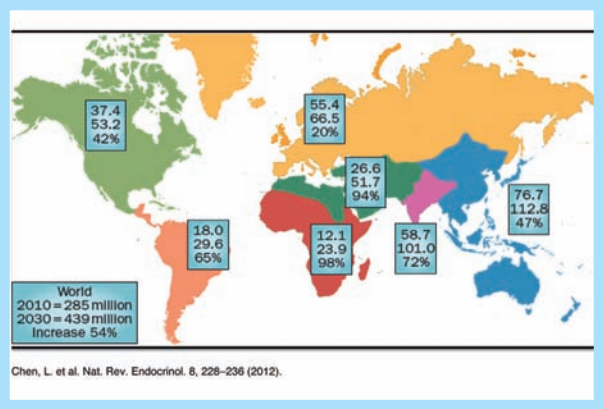

Figura 4.

Estos datos indican que según las últimas determinaciones hechas por la Federación Internacional de Diabetes hay unos 285 billones de pacientes diabéticos y que en el año 2016 se producirá un incremento del 54% de la población afectada, esto es 439 millones de personas, de las cuales más del 90% presentarán diabetes tipo 2 asociada generalmente al sobrepeso u obesidad. Pero ¿cuál es la situación en España?

En este trabajo se analizan dos grandes aspectos. En primer lugar, la diabetes conocida. Esto es esencial, ya que más del 50% de los casos de diabetes tipo 2 pasan desapercibidos y en la mayoría de las ocasiones se descubre cuando un paciente acude al médico por una complicación. En este estudio encontramos una cifra de diabetes conocida del 8,07% con una distribución más o menos similar entre sexos (ver figura 5).

La prevalencia de Diabetes Mellitus no diagnosticada es de 3,95%, y es un elemento esencial para la prevención y el diagnóstico precoz. Por lo tanto, de este estudio se extrae que casi el 4% de los individuos tiene diabetes, de los cuales el 90% son diabetes tipo 2 (ver figura 6).

Clasificación de la diabetes

En los últimos 20 años ha ido ganando una cierta relevancia nosológica, lo que se llama diabetes tipo 1 tipo lada o de comienzo tardío, enmascarada clínicamente para contraponerla a la diabetes tipo 1 tradicional tipo inmune, más típica. Es una forma en la que el paciente se comporta estrictamente como insulino-dependiente, es decir, sufre destrucción de la célula , pero no es posible demostrar ninguna situación de autoinmunidad (ver figura 7).

Típicamente la diabetes tipo 1 clásica autoinmune aparece sobre todo en la infancia y la adolescencia, pero cada día

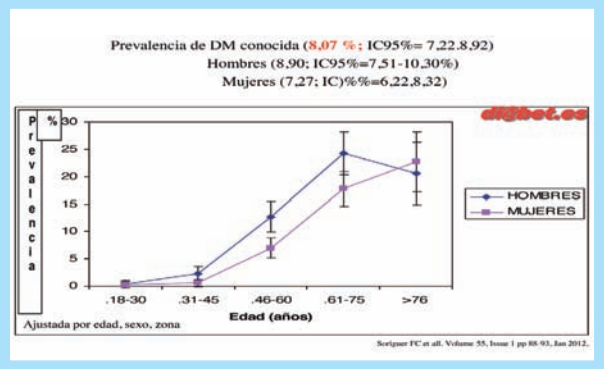

Figura 5.

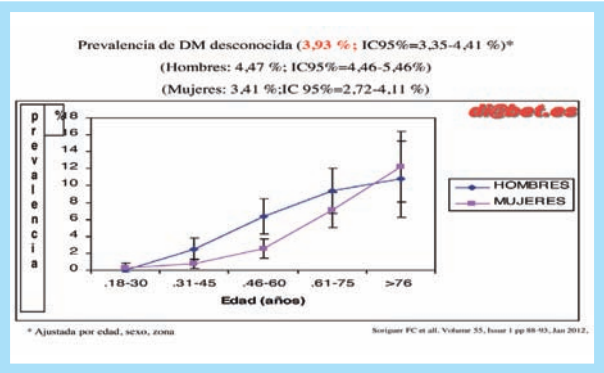

Figura 6.

"DIAGNÓSTICO DE LAS FORMAS ESPECIALES DE DIABETES MELLITUS: DOBLE DIABETES"

Características Clínicas y Patogénicas de DD con relación a la Diabetes Mellitus Tipo 1 y Tipo 2

	DM1 LADA	DD	DM2
Anticuerpos circulantes contra la célula β	+++	+	-
Las células T mediaron en la inmunidad de las células β	+++	++	-
Secreción de péptido-C	-	+	+++
Resistencia a la Insulina	- o +	++	+++
Marcadores inflamatorios (citoquinas, adipocinas)	+	++	+++
Complicaciones macrovasculares	+	++	+++

+++, Alta frecuencia; ++, Media frecuencia; + Baja frecuencia; -, Ausencia; ?, desconocido.

Serrano Rios M, Reviriego J, Gutiérrez-Fuentes JA; Elsevier 2009

Figura 7.

más tenemos casos de comienzo tardío. La diabetes tipo lada es más prevalente en la edad adulta, al igual que la diabetes doble que puede ser más bien típica de la edad adulta precoz, 25-30 años, pero que también puede aparecer en la adolescencia.

La diabetes tipo 2, por su parte, representa uno de los grandes problemas actuales, ya que tradicionalmente se ha considerado una enfermedad ligada a la edad avanzada, pero hoy empieza a aparecer cada día más en niños y adolescentes (ver figura 8). Es cierto que en países como Estados Unidos o Francia se está estabilizando esta pandemia, *"pero se ha venido a decir"* que el porvenir de la prevención de la diabetes tipo 2 sobre todo comienza siempre en la infancia, lo cual subraya la importancia de este problema (ver figura 9).

Un rasgo diferencial importante de los tipos de diabetes es la predisposición genética. La diabetes tipo 1 autoinmune está ligada prácticamente al sistema HLA, compatibilidad, en el que estimamos que existen unos 30 loci afectados. En la diabetes tipo 2 se han descrito ya hasta sesenta loci vinculados, pero tenemos aún una importante laguna para conocer el trastorno fisiopatológico básico de esta alteración.

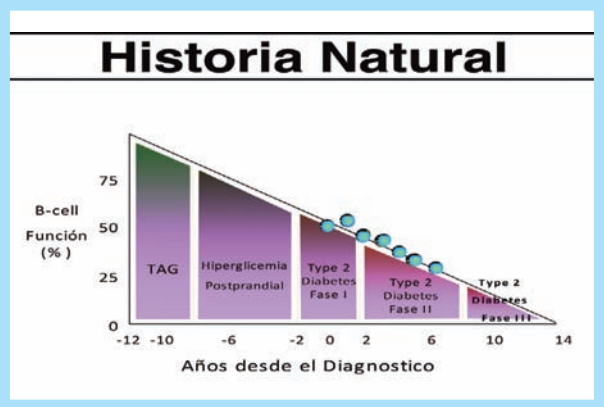

Figura 8.

"DIAGNÓSTICO DE LAS FORMAS ESPECIALES DE DIABETES MELLITUS: DOBLE DIABETES"

Características Clínicas y Patogénicas de DD con relación a la Diabetes Mellitus Tipo 1 y Tipo 2

	DM1	DD	DM2
Edad de inicio de la enfermedad	Infancia +++	Infancia ++	Infancia +
	Adolescencia +++	Adolescencia ++	Adolescencia ++
	Adulto +	Adulto (LADA) +	Adulto +++
Mayor predisposición	MHC clase I y II	?	APM1, PPARγ2
	InsVNTR, CTLA-4		PtdCho-I, TCF7L2
	PTPN22		
Factores ambientales	Dieta, Virus	Estilo de vida	Estilo de vida
	Leche de vaca en la infancia	(Dieta, vida sedentaria)	(Dieta, vida sedentaria)

+++, Alta frecuencia; ++, Media frecuencia; + Baja frecuencia; -, Ausencia; ?, desconocido.

Serrano Rios M, Reviriego J, Gutiérrez-Fuentes JA; Elsevier 2009

Figura 9.

Por último, en todo paciente debemos considerar los factores ambientales, ya que son determinantes en todos los tipos de diabetes. Así, en el caso de la diabetes tipo 1 hay algunos datos específicos que demuestran muy claramente la vinculación de la destrucción de la célula con ciertas infecciones por virus y la importancia diferencial de la alimentación por pecho tradicional o por fórmula.

Asimismo, el paradigma de la autoinmunidad aparece en la diabetes tipo 1. Es raro que aparezca en la diabetes tipo 2 clásica y lo mismo sucede con respecto a la alteración en la respuesta mediada por células que aparecen en estos dos tipos, que es lo que nos permite establecer realmente el diagnóstico.

La secreción de insulina está desaparecida o disminuida en la diabetes tipo 1, lo cual hace a estos pacientes estrictamente insulino-dependientes, cosa que no pasa tanto en los otros dos tipos, salvo en los pacientes mayores de 50 años con Diabetes Mellitus tipo 2 que presentan un fracaso en la secreción de insulina.

Esta insulinorresistencia es fundamental en la llamada Diabetes Mellitus tipo 2, cuya histopatología básica es una inflamación crónica de bajo grado. De tal forma que incluso la determinación de ciertos biomarcadores como el TNF-α o la proteína C reactiva pueden marcar precozmente el diagnóstico de diabetes tipo 2, sobre todo en individuos que todavía no son clínicamente hiperglucémicos, aunque lo puedan ser de manera solapada.

Este concepto de diabetes como colección de síndromes y como un estado de inflamación crónica es extremadamente importante, porque este vínculo puede ayudar a determinar la evolución del paciente desde el punto de vista de las complicaciones.

Por lo tanto, todo lo anterior subraya la necesidad de hacer un enfoque global de esta hetereogeneidad de la diabetes. ¿Cuál es la historia natural de la Diabetes Mellitus? ¿Qué pasa con la hiperglucemia crónica? ¿Es reversible espontáneamente? ¿Es necesariamente un destino que no se puede modificar?

Historia natural: categorías de riesgo y prediabetes

Prediabetes y sus estadios

A) Intolerancia a la glucosa en ayunas (IGA).
B) Intolerancia postglucosa (TAG).

Límites, significación y riesgos

Los pacientes evolucionan en distintos estadios según el tipo clínico de diabetes. Así, todos parten de una situación normal, pasan por un estadio intermedio llamado pre-diabetes en el que se presenta una alteración de la glucosa en ayunas, es decir, por encima, entre 100 - 126, y/o se presenta una alteración tras la sobrecarga de glucosa.

Esta intolerancia a la glucosa y la posglucosa tiene un valor predictivo extremadamente importante, no sólo de la aparición de diabetes sino además predictivo del daño que puede originar la enfermedad.

¿Qué cifras son las que actualmente se aceptan internacionalmente para las categorías de riesgo aumentado? Hablamos de prediabetes cuando se registran entre 100 y 125 mg/dl de glucosa en ayunas o entre 140 y 199 mg/dl a las dos horas de la sobrecarga oral (ver figura 10). Además de este parámetro, debe considerarse también la llamada hemoglobina glicosilada, que en realidad es la incorporación de moléculas de glucosa a la hemoglobina sin cambiar sustancialmente su estructura.

Categorías de mayor riesgo de la diabetes (prediabetes) *

Glucosa en ayunas 100 mg/dl (5.6 mmol/l a 125mg/dl (6.9 mmol/l [IGA]

Glucosa 2-h con 75 g (Test de tolerancia oral) 140 mg/dl (7.8 mmol/l a 199 mg/dl (11.0 mmol/l) [TOG] A1C 5.7-6.4%

Para las tres pruebas, el riesgo es continuo, que se extiende por debajo del rango inferior y se convierte desproporcionadamente mayor en los extremos superiores.

ADA DIABETES CARE, 36 (1) JAN 2013 S067-S74

Figura 10.

La intolerancia a la glucosa en ayunas y a las dos horas es importante como predictor de diabetes y de sus complicaciones, pero lo hacen con una intensidad diferente. Diversos estudios muestran la íntima relación entre intolerancia a la glucosa y Diabetes Mellitus prácticamente en todo el mundo (ver figuras 11 y 12). Es esencial estar atentos a descubrir la intolerancia a la glucosa, no necesariamente con sobrecarga oral de glucosa, pero sí con la repetición de las cifras de glucosa en ayunas. La combinación de ambas variables puede llegar a ser un factor de riesgo de casi el 12 ó el 15% de diabetes (ver figura 13).

Esto es debido a que va cayendo la sensibilidad a la insulina de forma paralela a la capacidad de secreción de la

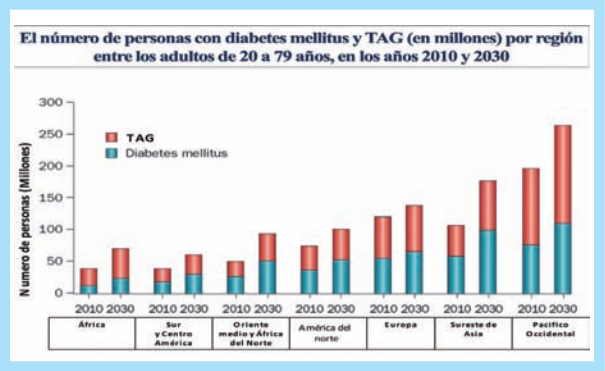

Figura 11. Datos de prevalencia mundial.

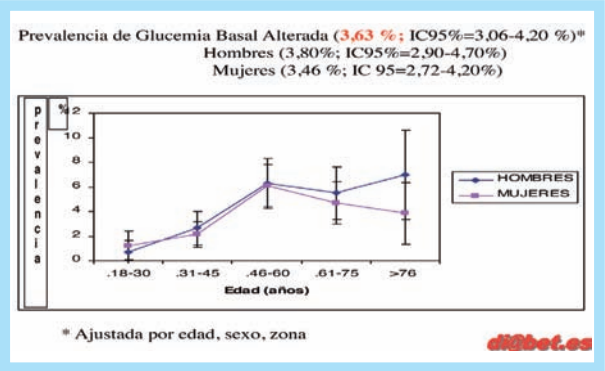

Figura 12. Datos de prevalencia en España.

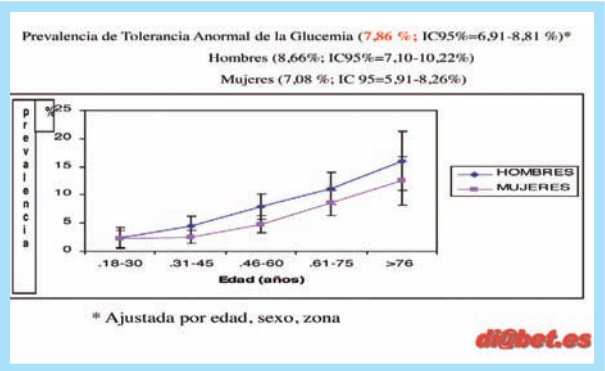

Figura 13. Datos de prevalencia en España.

célula ; es decir, que desde el estado de normoglucemia al estado de intolerancia de la glucosa en ayunas o post-glucosa, hay un descenso de la sensibilidad a la insulina. Por lo tanto, la combinación de la agudeza y la sospecha clínica con estos marcadores permite diagnosticar muy precozmente la diabetes y se puede comenzar con su prevención.

Además, esta capacidad de determinación es esencial para controlar las complicaciones cardiovasculares. En la evolución desde la normoglucemia hasta este estadio de las dos categorías de prediabetes o de categorías de riesgo, vemos claramente cómo el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular va aumentando de manera casi exponencial mucho antes de que llegue a desarrollarse la diabetes tipo 2 (ver figura 14).

Definición de hemoblobina glicada: porcentaje de hemoglobina (HbA1C) que se encuentra irreversiblemente unida a productos avanzados de la glicosilación no enzimática.

Diagnóstico de la DM: escenarios clínicos

I. Agudos: crisis hiperglucémica, sintomáticos: *"POLIS"* pérdida de peso. Infecciones a repetición.

II. Crónicos: síntomas/signos asociados a complicaciones crónicas con/sin síntomas agudos:
- Pérdida de visión (retinopatía).
- Fracaso renal de diverso grado con/sin hipertensión arterial (Nefropatía).
- Neuropatías somáticas/autonómicas.
- Gastroparesia, genitourinarias/disfunción eréctil.

III. Cardiovasculares:
- Cardiopatías isquémicas (angina, infarto, ICC…).
- Enfermedad cerebro-vascular.
- Dislipemia Aterogénica.

Considerar la HB1AC

Criterios diagnósticos:

a) Basados en la glucemia:

En ayunas postglucosa y/o al azar.
- Los límites y su significación.
- El diagnóstico de DM clínica.

b) Basados en la HbA_1C:

La hemoglobina glicada (HbA_1C) como test diagnóstico.
- Uso y significación clínicas.

Categorías de mayor riesgo de la diabetes (prediabetes) *

Glucosa en ayunas 100 mg/dl (5.6 mmol/l a 125mg/dl (6.9 mmol/l [IGA]

Glucosa 2-h con 75 g (Test de tolerancia oral) 140 mg/dl (7.8 mmol/l a 199 mg/dl (11.0 mmol/l) [TOG] A1C 5.7-6.4%

Para las tres pruebas, el riesgo es continuo, que se extiende por debajo del rango inferior y se convierte desproporcionadamente mayor en los extremos superiores.

ADA DIABETES CARE, 36 (1) JAN 2013 S67-S74

Figura 14.

Diagnóstico de la Diabetes: uso de hemoglobina glicada (HbA1C)

Recomendaciones básicas:

- Utilizar metodología de Laboratorio Estandarizada (criterios internacionales), adecuado control de calidad en el test y exclusión de "Interferencias" con la estimación de HbA_1C.
- Un valor de HbA1C de 6,5% es el considerado actualmente como "punto de corte" para el diagnóstico de DM. Pero, un valor inferior a 6,5% no excluye el diagnóstico de DM basado en los "Test" de glucemia (ayunas, postglucosa) (ver figura 15).
- La HbA_1C se puede utilizar como test de diagnóstico de diabetes, siempre y cuando los controles de calidad y los ensayos estén estandarizados con los valores de referencia internacionales.
- Una HbA_1C del 6,5% se recomienda como punto de corte para el diagnóstico de diabetes. Un valor inferior a 6,5% no excluye la diabetes diagnosticada mediante pruebas de glucosa.
- Calidad de las pruebas evaluadas por grado: moderada.
- Recomendaciones sobre la base de los criterios de los grados: condicional.

Diagnóstico de la diabetes/prediabetes

Ni los *"tests"* basados en la determinación de la glucemia (en ayunas postglucosa/postprandial), ni los *"tests"* basados

Promedio de la Correlación de A1C con glucosa:

A1C (%)	Media de glucosa en plasma mg/dl	mmol/l
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	16.5

Figura 15.

en la estimación de la hemoglobina glicada (HbA_1C) tienen tanta sensibilidad como para detectar las alteraciones más sutiles de la homeostasis de la glucosa.

Hay otras situaciones como las alteraciones en la eritropoyesis, la glicación que aparece, por ejemplo, en enfermedades como la anemia hemolítica, la enfermedad renal crónica o el alcoholismo, ciertos fármacos como la aspirina o la vitamina C que pueden dar falsos resultados. Por lo tanto, hay que ser muy minucioso, muy cuidadoso a la hora de evaluarlo y establecer muy bien la especificidad de la determinación. Para ello, hay que utilizar una metodología de laboratorio muy estandarizada, con adecuado control de calidad y exclusión de interferencias.

En este punto, el valor que se acepta como estándar como punto de corte de la HbA1C es 6,5%. Pero un valor inferior a 6,5% no excluye el diagnóstico basado en glucemia. Por tanto, la determinación precisa de la glucemia del modo que hemos dicho sigue siendo absolutamente clave y no debemos guiarnos exclusivamente por el valor más o menos elevado de la hemoglobina glicada.

Entonces, ¿cuál es la correlación que tiene la hemoglobina glicada con los niveles de glucosa? Es muy variable. Teóricamente, la cifra que se considera corte, el 6%, correspondería al límite justo del diagnóstico de diabetes, es decir glucemia 126 mg/dl. Pero más allá, estas cifras no se corresponden tanto. Entre 5,7% y 6.5% está el área de HbA_1C, siempre teniendo en cuenta la glucemia para manejarse en el diagnóstico (ver figura 16).

Categorías de mayor riesgo de la diabetes (prediabetes) *

Glucosa en ayunas 100 mg/dl (5.6 mmol/l a 125mg/dl (6.9 mmol/l [IGA]

Glucosa 2-h con 75 g (Test de tolerancia oral) 140 mg/dl (7.8 mmol/l a 199 mg/dl (11.0 mmol/l) [TOG] A1C 5.7-6.4%

Para las tres pruebas, el riesgo es continuo, que se extiende por debajo del rango inferior y se convierte desproporcionadamente mayor en los extremos superiores.

Figura 16.

Tanto el nivel de glucemia como el de la hemoglobina glicada están muy correlacionados con el riesgo. Un reciente estudio muestra cómo a partir de una hemoglobina glicada de test% en el caso de la glucemia en ayunas, hay un progresivo aumento en el riesgo de retinopatía. Hay que ser muy estricto en el punto de corte de la HbA1C para controlar el riesgo y las complicaciones asociadas.

Detección precoz de la DM:

- Sujetos y circunstancias de riesgo
- Adultos asintomáticos
- Estrategias de cribado y repercusiones clínicas

A. Individuos adultos con IMC>25 kg/m^2
B. Situación habitual de inactividad o escasa actividad física
C. Individuos familiares de 1er grado de persona con DM
D. Personas de grupos étnicos con alto riesgo de DM: afroamericanos, latinoamericanos, nativos americanos, australianos, Islas del Pacífico…
E. Mujeres con diabetes gestacional, hipertensión arterial (>140/90 mmHg) o que han dado a luz un neonato ("baby") con peso superior a 4,8 gr (9 Libras)
F. Individuos con HDL-Colesterol en plasma/suero <35mg/dl y/o Trigliceridos>250mg/dl
G. Mujeres con ovario poliquístico
H. Niveles de HbA1C > 5.7%, TAG o IGA precoz
I. Síndromes clínicos de resistencia a la insulina, como obesidad severa (IMC>35 kg/m^2)
J. Historia previa de enfermedades cardiovasculares y eventos relacionados (ictus, angina, infarto de miocardio…)
K. En ausencia de criterios anteriores, pero a partir de los 45 años de edad
L. Repetir las pruebas (*"tests"*) si los resultados fueron normales, cada 3 años

Son esenciales una buena historia clínica, una buena historia familiar y una fenotipación estricta para individualizar a cada paciente.

También podemos entrar en el escenario de los pacientes crónicos. En algunos pacientes es indispensable hacer una detenidísima exploración del fondo de ojo y detectar precozmente el fracaso renal, a veces con microalbuminuria de 24 horas.

Hay una situación que se olvida mucho que es la existencia de neuropatías somáticas, que pueden ser gastrointestinales (gastroparesia). Además, en los cuadros crónicos de diabetes son frecuentes los episodios cardiovasculares como la disfunción eréctil, cardiopatía isquémica, ictus, dislipemia aterogénica, que es la combinación de hiperglucemia con descenso de HDL.

ÍNDICE

> **“La hemoglobina glicada no debe ser utilizada como test diagnóstico, ya que si bien el punto de corte se ha establecido en 6,5, este no es paralelo a los niveles de glucemia”**

¿Cómo determinar entonces las estrategias de cribado y repercusiones clínicas? Debemos prestar especial atención a los individuos adultos con un índice de masa corporal superior a 25 kg/m^2, situación de escasa actividad física o inactividad, familiares de primer grado con diabetes, grupos étnicos con especial predisposición a la diabetes (latinoamericanos, africanos…). También hay que estar atentos a los casos de diabetes gestacional y a los pacientes con hipertensión arterial y síndrome metabólico. Otra situación importante se presenta en las mujeres con ovarios poliquísticos, una situación típica de insulinorresistencia y de gran riesgo de diabetes.

Para concluir, me permito resumir algunos aspectos fundamentales en la detección de estadios de prediabetes: la hemoglobina glicada no debe ser utilizada como test diagnóstico, ya que si bien el punto de corte se ha establecido en 6,5% este no es paralelo a los niveles de glucemia.

El sentido clínico y el sentido epidemiológico, combinado con el uso racional de estos tests y determinaciones clínicas, es lo que nos va a permitir adelantar el diagnóstico y los posibles tratamientos para los pacientes insulinorresistentes.

PONENCIA04

Sr. D. Luis Felipe Pallardo
Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario La Paz
Catedrático de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

"Las innovaciones en los dispositivos para el control de la diabetes pemiten gestionar telemáticamente los datos del paciente para contribuir a su control metabólico"

LOS SENSORES DE GLUCOSA Y LOS SISTEMAS DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA DE INSULINA HAN SUPUESTO UNA REVOLUCIÓN EN EL CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA DIABÉTICA GESTANTE. NO OBSTANTE, LAS DUDAS SOBRE SU EFECTIVIDAD, EL COSTE ASOCIADO, LA NECESIDAD DE CONTAR CON SOPORTES EDUCACIONALES ENTRENADOS Y LA INERCIA TERAPÉUTICA SITÚAN A ESPAÑA A LA COLA DE EUROPA EN LA IMPLANTACIÓN DE ESTOS DISPOSITIVOS.

> **"Los sensores de glucosa son una herramienta suplementaria al autocontrol clásico en pacientes con frecuentes hipoglucemias o hipoglucemias inadvertidas"**

Desde hace algún tiempo contamos con una serie de aportaciones tecnológicas para el control de los pacientes diabéticos. Hemos pasado de los glucómetros para la determinación de la glucemia capilar y el autocontrol glucémico, a la introducción de los calculadores de bolos de insulina para poder graduar más exactamente la administración de las dosis prepandiales de la misma.

Las innovaciones en los dispositivos para el control de la diabetes han aportado un elemento esencial que es la gestión de datos aportados por el paciente telemáticamente para contribuir a su control metabólico.

Dentro de estas innovaciones, podemos centrarnos en dos muy concretas: los *sensores de glucosa* o su relación con el continuo de la glucosa intersticial y los sistemas de infusión subcutánea de insulina, más conocidos como *bombas de infusión* (ver figura 1).

ÍNDICE

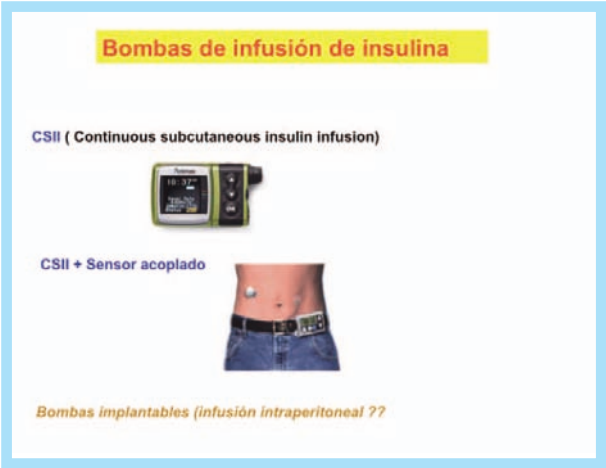

Figura 1.

En una primera fase, los sensores de glucosa no ofrecían una información de los niveles de glucosa en tiempo real, sino posteriormente una vez recogidos todos los datos. Hoy, disponemos de diferentes modelos en los que la información de la glucosa intersticial del paciente puede ser valorada en tiempo real.

La otra aportación sustancial para el tratamiento de la diabetes son los sistemas de infusión subcutánea de insulina, a los que progresivamente se les han ido incorporando sensores de glucosa para obtener una información más directa de los niveles del paciente.

Ambos dispositivos han supuesto una revolución en el control y tratamiento de la diabética gestante.

Sensores de glucosa

Considero que los sensores de glucosa tienen tres grandes ventajas:

1. La primera de ellas es que van a ayudar a mejorar el control metabólico y son de gran utilidad para el establecimiento de las pautas de insulinoterapia de las pacientes.
   Además, estos sensores son un elemento que va a facilitar la detección de hipoglucemias, concretamente las nocturnas, que tanta ansia producen a veces al paciente, o bien la detección de hipoglucemias inadvertidas.
   La existencia de un control continuado permite monitorizar al paciente en cualquier circunstancia de la vida diaria de una forma más precisa que con el autocontrol glucémico capilar domiciliario clásico.
2. Por otro lado, no debemos olvidar que desde hace algunos años en el campo de la diabetología se está barajando un concepto que es el de la variabilidad glucémica, enfocándolo en el sentido de que el control metabólico del diabético puede verse alterado, no sólo por la glucemia basal, la pospandrial o por el conjunto de la hemoglobina glicada, sino por la glucosa a lo largo de todo el día. En este sentido, los sensores de glucosa pueden ser un elemento de gran ayuda para valorar esta variabilidad glucémica.
3. Y en tercer lugar, desde el punto de vista de la educación diabetológica, la utilización de todos estos sistemas en los que el paciente puede ver las oscilaciones de sus valores de glucosa a lo largo de varios días, puede ayudarle a comprender muchos aspectos del control metabólico.

Para analizar el impacto del uso del sensor de glucosa en el control metabólico de la diabética gestante, debo referirme a estudios científicos como el realizado por *Pickup* (2011), que comprende seis estudios randomizados y controlados, en el que el control de glucosa en tiempo real se acompaña de una reducción de la hemogloblina glicada (HbA1c) y de una disminución de hipoglucemias, fundamentalmente en relación con los niveles basales de HbA1c y con la duración del uso del sensor en tiempo real de una manera más eficiente que cuando se realiza el control glucémico capilar (ver figura 2).

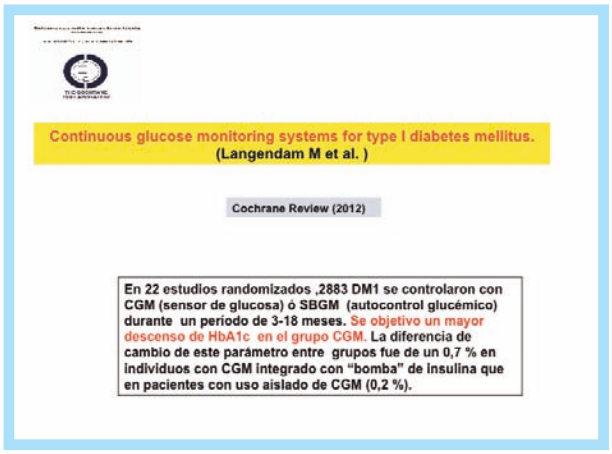

Figura 2.

Otros estudios ahondan en la misma idea, concluyendo que la utilización del sensor de glucosa frente al control glucémico capilar clásico se acompaña de un objetivo mayor de descenso de la hemoglobina glicada, si bien a diferencia de otros estudios aislados no parecen observarse cambios en la incidencia de hipoglucemia.

Desde el punto de vista global, acudiendo a una revisión *Cochrane* muy reciente del año 2012, se llega a las siguientes conclusiones con respecto al uso de los sensores de

glucosa: en 22 estudios randomizados con 2.883 pacientes con diabetes tipo 1, controlados con sensor de glucosa o mediante autocontrol glucémico, se objetivó un mayor descenso de hemoglobina glicada en el grupo que sigue la utilización de los sensores de glucosa. Esta diferencia es mayor en aquellos sujetos cuyo sensor de glucosa estaba acoplado a una bomba de insulina.

Ante este escenario y estos datos, ¿a qué conclusiones llega la Asociación Americana de Diabetes? En primer lugar aclara que el uso del sensor de glucosa puede ser útil para disminuir la hemoglobina glicada en adultos de más de 25 años. El grado de evidencia a pesar de que se recomiende su utilidad es menor cuando se trata de valorarlo en adolescentes o en niños.

Por otra parte, con un grado menor de evidencia, pero también con datos clínicos que lo sustentan, parece que los sistemas de sensor de glucosa pueden ser una herramienta suplementaria de autocontrol clásico en aquellos sujetos que tienen frecuentes hipoglucemias o hipoglucemias inadvertidas.

Control continuo en gestantes

Con los datos que arrojan las revisiones de la literatura científica, podemos entrar a valorar el empleo en el sensor de glucosa en las diabéticas gestantes.

Pues bien, los primeros estudios realizados con este grupo de pacientes parecían demostrar que el sensor de glucosa se asocia con un mejor control glucémico en el tercer trimestre y por otro lado que el peso de los niños al nacer es inferior en el grupo tratado con sensor de glucosa.

No obstante, más recientemente y en estudios más amplios, las conclusiones no son exactamente las mismas. Un estudio publicado recientemente en *Diabetes Care* (Secher et al. 2013) confirma que no hay diferencias en el control glucémico materno y en la evolución de la gestación entre el uso del sensor de glucosa o el autocontrol glucémico habitual.

En la misma revista en donde se publica este artículo, se hace al final una valoración con respecto a cuál es el papel de la monitorización con el sensor de glucosa en la diabética gestante, señalando la necesidad de evaluar más estudios antes de recomendar su empleo rutinario. Además, avanza que un estudio más amplio, el *International Continuous Glucose Monitoring in Women with Type 1 Diabetes in Pregnancy Trial* (CONCEPTT), tratará de evaluar su utilidad antes y durante el embarazo.

De todo ello puede avanzarse una gran conclusión, de gran utilidad para los clínicos, y es que no son los diapositivos *per se* los que van a conseguir un control estricto y un control positivo de la evolución de la gestación, sino la colaboración de la pareja y los profesionales sanitarios que cuiden o que sigan la evolución de esta gestación.

Variabilidad glucémica

Otro aspecto, que debemos considerar es el valor del sensor de la glucosa como herramienta para la variabilidad glucémica. Hay situaciones en la que hemoglobinas glicadas similares pueden ir acompañadas de diferentes oscilaciones a lo largo del tiempo, que constituyen una manifestación de la variabilidad glucémica de los pacientes.

Entonces si quisiéramos tener un conocimiento exacto de la situación metabólica desde el punto de vista de la homeostasis glucídica en un individuo, deberíamos conocer las glucemias basales, las glucemias posprandiales y este conjunto de variabilidad glucémica, que todo unido y formando una tríada incidirían en la hemoglobina glicada (ver figura 3).

Figura 3.

No obstante, este concepto de variabilidad glucémica habrá que dejarlo en su justo término. Estamos en una época en la que existen múltiples publicaciones hablando o no de la utilidad de la misma y su impacto sobre las complicaciones microvasculares y macrovasculares del paciente diabético.

¿Qué datos tenemos sobre la posible utilización de los sistemas de control con sensores de glucosa para valorar la variabilidad glucémica? Un estudio realizado por nuestro hospital muestra que la utilización del sensor sirve para determinar la variabilidad de la glucemia, antes y después de la colocación de un sistema de infusión continua subcutánea, en mujeres tratadas con dosis múltiples de insulina. Com-

ÍNDICE

probamos en este estudio que el sensor de glucosa determina cómo el uso de las bombas de infusión de insulina se acompaña de un descenso de la hemoglobina glicada, de la glucemia media y de la variabilidad glucémica, midiendo las desviaciones estándar y las excursiones hiperglucémicas. Por todo ello, podemos decir que la utilización de los sensores de glucosa constituye un elemento que puede contribuir a determinar la variabilidad de la glucosa.

La importancia de la variabilidad glucémica en la diabética gestante la encontramos en otro estudio, en el que pudimos comprobar, mediante el autocontrol glucémico capilar, cómo se puede predecir la aparición de niños de peso elevado para la edad gestacional.

El sensor de glucosa constituye asimismo un método de colaboración muy eficiente en la educación terapéutica. Y en este sentido está la experiencia del excelente grupo de enfermería que tenemos en nuestro servicio, experto en la utilización de los sistemas de la monitorización continua de glucosa como elemento importante en la educación de la paciente diabética.

Bombas de infusión continua

Si procedemos a analizar la utilización de las bombas de infusión continua de insulina, vemos que en la población diabética en general, y concretamente en diabéticos tipo 1, se comprueba cómo no hay diferencias en el control glucémico en pacientes tratados con dosis múltiples o con sistemas de infusión y tampoco se observan diferencias en lo que respecta a hipoglucemias graves (Yeh et al. 2012). (ver figura 4).

Sin embargo, en estudios más amplios como la revisión llevada a cabo por la *Cochrane* (2010) se señala que los diabéticos tipo 1 logran una mejoría del control glucémico y de la calidad de vida con el uso de los sistemas continuos de infusión subcutánea, frente al uso de dosis múltiples de insulina,

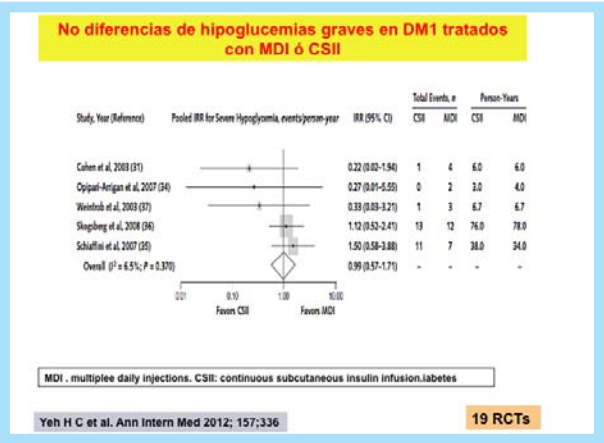

Figura 4.

no apareciendo en esta recopilación de datos influencia en las tasas de hipoglucemias graves. (ver figura 5).

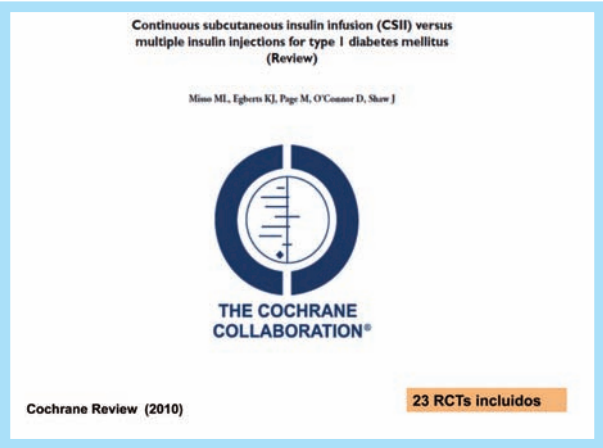

Figura 5.

No obstante, la *Cochrane* llega a la conclusión de que no existen datos suficientes para decidir la práctica del tratamiento con bombas de infusión continua de insulina y valorar su impacto en la aparición de efectos adversos, complicaciones cardíacas, mortalidad y costes.

A pesar de todo, parece que hay una mayor evidencia del beneficio en el uso de los sistemas de infusión continua subcutánea de insulina para algunos grupos de pacientes. Tal es así que la Asociación Americana de Diabetes afirma que el diabético tipo 1 si quiere controlarse bien puede hacerlo con uno u otro sistema. Por lo tanto, la bomba de infusión es un método alternativo a las dosis múltiples.

En nuestro servicio hemos analizado los datos referentes a nuestra experiencia en el uso de bombas de infusión continua subcutánea de insulina durante el embarazo, comparándolo con una reciente revisión de la *Cochrane* sobre este mismo asunto.

Hemos realizado el seguimiento de cerca de 300 pacientes en el que se comparaban, en dos grupos homogéneos, el efecto de las dosis múltiples de insulina con el sistema de infusión continua subcutánea. Los resultados muestran de una manera evidente que estos sistemas requieren la administración de menores dosis, absolutamente significativa con respecto a las que se emplean cuando no se utilizan las bombas de infusión.

Según una revisión del estudio de *Cochrane* (2011) no existen datos suficientes para decidir sobre el tratamiento con infusión de insulina en gestantes diabéticas. En nuestra experiencia, los valores de hemoglobina glicada en el primer y segundo trimestre no varían con los dos tipos de

> **“Diversos estudios muestran cómo con las bombas de infusión de insulina descienden los valores de la hemoglobina glicada, de la glucemia media y de la variabilidad glucémica, midiendo las desviaciones estándar y las excursiones hiperglucémicas”**

tratamiento. En el estudio *Cochrane* no varían con los diferentes tipos de tratamiento.

Si se analiza la hemoglobina glicada en el primer, segundo y tercer trimestre, nuestra experiencia sí parece que es significativa, ya que se aprecia menor presencia de hipoglucemia materna grave en los casos tratados con infusión continua subcutánea de insulina; sin embargo, la revisión del estudio de *Cochrane* no encuentra diferencias significativas en este parámetro (ver figura 6).

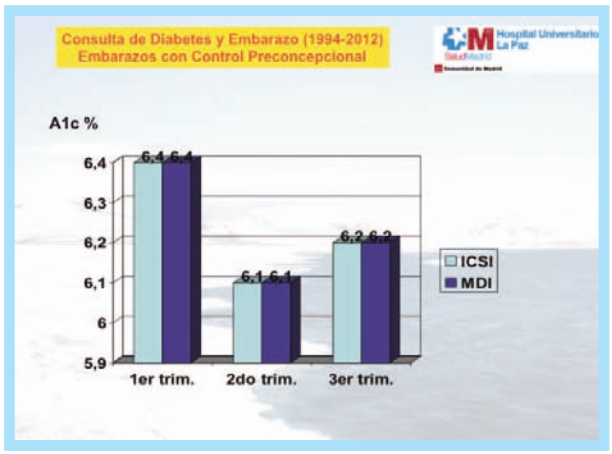

Figura 6.

En cuanto a la incidencia de cesáreas, la presencia de malformaciones congénitas, niños de peso elevado para la edad gestacional o hipoglucemia neonatal, no se encontraron diferencias ni en nuestros datos ni en la revisión *Cochrane*.

En resumen, parece que no hay evidencia suficiente para recomendar un sistema de administración de insulina sobre otro en la mujer gestante y se requieren estudios bien diseñados y randomizados para posteriormente poder sacar las conclusiones adecuadas.

¿Cuáles son las conclusiones que yo me atrevería a reflejarles de la experiencia de la literatura y de la experiencia clínica particular? La primera de ellas es que no existe una absoluta evidencia de la superioridad de los sensores de glucosa frente al autocontrol glucémico en la embarazada diabética. El uso de los sistemas de infusión subcutánea de insulina, si bien no es indispensable en el tratamiento de estas pacientes, sí constituye para algunas una alternativa imprescindible.

Asimismo, el aporte de la gestión telemática de los datos del paciente posibilita en muchos casos la mejoría del control metabólico de la paciente, evitando desplazamientos y disminuyendo el número de consultas. Ahora muchas consultas se ahorran pudiendo hacer esta gestión telemática de toda esta información que la paciente recoge. Pero, evidentemente, todas estas tecnologías necesitan apoyarse indefectiblemente en la educación y la información del paciente sobre su enfermedad.

Para concluir me gustaría hacer una reflexión sobre el uso de las bombas de infusión continua subcutáneas de insulina en nuestro país y el papel de lo que ha sido y representa la tecnología para el paciente diabético.

La realidad de las bombas de infusión en España es decepcionante en el sentido de su escasa implantación, que nos sitúa en los últimos lugares en Europa. Las causas de este retraso en la implantación son múltiples: la primera, son las dudas sobre su efectividad; la segunda, alude al tema económico, constatando que en los hospitales se han impuesto restricciones en cuanto a su uso; la tercera, es la necesidad de contar con soportes educacionales formados por equipo médico y personal de enfermería para el seguimiento y control del paciente; y la última causa alude a la inercia terapéutica.

ÍNDICE

PONENCIA05

Sr. D. Javier Colás
Presidente de la Fundación Tecnología y Salud

"En la búsqueda de la eficiencia tenemos que hacer un cambio estratégico en los sistemas sanitarios: invertir en educación para la salud, anticipación y prevención"

LA CRISIS ECONÓMICA ACTUAL HA DESTAPADO INEFICIENCIAS EN EL SISTEMA SANITARIO, QUE OBLIGAN A REALIZAR UN CAMBIO ESTRATÉGICO EN LA GESTIÓN DE LA SALUD DE LOS ESPAÑOLES. ESTE GIRO PASA POR INVERTIR MÁS EN EDUCACIÓN PARA LA SALUD Y DAR MÁS AUTONOMÍA AL PACIENTE FRENTE A SU ENFERMEDAD. EN TODO ELLO, LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS JUGARÁN UN PAPEL ESENCIAL COMO PARTE INDISOLUBLE DE LOS PROCESOS ASISTENCIALES, DE SU CALIDAD Y DE SU EFICIENCIA.

> **"La innovación tecnológica tiene que ser el vehículo para mejorar, extender e incrementar el acceso a los servicios actuales"**

Quisiera dar comienzo a mi intervención agradeciendo a la Real Academia Nacional de Medicina (RANM) el apoyo brindando a la Fundación Tecnología y Salud al cedernos, una vez más, su casa para comunicar y poner en valor la aportación que la Tecnología Sanitaria hace a la Medicina.

Como ingeniero, he asistido durante los últimos 30 años a una evolución constante en esta aportación de la innovación tecnológica a la ciencia médica. La situación económica actual representa una amenaza al sistema sanitario, pero al mismo tiempo supone una oportunidad en la continuidad de esta contribución de la innovación en Tecnología Sanitaria.

Al igual que el resto de países de nuestro entorno, en España, el gasto sanitario en los últimos años ha sido superior al crecimiento económi-

ÍNDICE

co. En apenas 30 años, el PIB dedicado a la salud ha pasado de cinco a diez puntos. Este crecimiento nos ha dado más años de esperanza de vida y salud, pero a la vista está que no es sostenible.

Diversos estudios llevados a cabo en Estados Unidos revelan que el crecimiento del gasto sanitario con respecto al crecimiento económico ha sido incluso mucho más importante que en el resto de los países desarrollados (ver figura 1). De seguir así, se estima que en 2100 el PIB dedicado a la salud en Estados Unidos alcanzará el 97%. Esto, con toda seguridad, no tendrá lugar, como tampoco es viable que España alcance entre 2060 y 2070 el 47% del PIB dedicado a la salud. Esto quiere decir que esta situación que estamos viviendo no es una cuestión coyuntural y que no volveremos a crecimientos de gasto sanitario como los que teníamos antes del 2006.

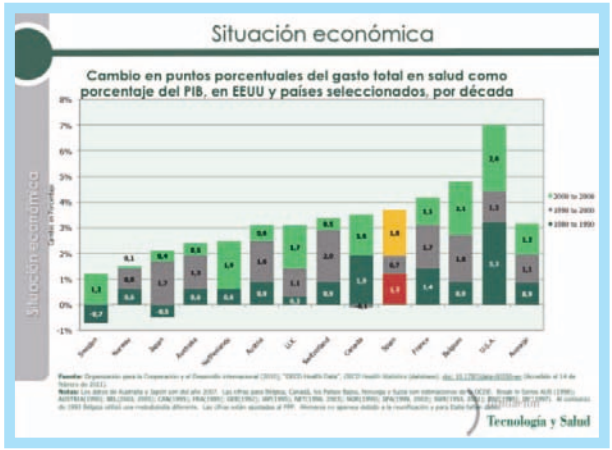

Figura 1.

Esta situación está empujando a los distintos sistemas sanitarios a reconsiderar su eficiencia y plantearse que tienen que mejorar la calidad de la asistencia que presta a la sociedad, pero no del modo que se ha hecho hasta ahora. No es viable que el gasto siga creciendo como lo ha estado haciendo en los últimos treinta años.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) sitúa a nuestro sistema sanitario como el quinto más eficiente del mundo. Pero lo cierto es que hay que contemplar con cuidado estas cifras. Desde el punto de vista macroeconómico, nuestro sistema sanitario es muy eficiente porque el gasto por habitante es inferior a la media de los países de nuestro entorno. Sin embargo, el componente fundamental de esta eficiencia es básicamente el coste salarial de los profesionales que trabajan en él. Si entramos en consideraciones de eficiencia de procesos concretos, comprobaremos que nuestro modelo sanitario dista mucho de ser eficiente.

En la industria tecnológica llevamos años midiendo y tratando de ayudar a las unidades clínicas a ser más eficientes y sabemos que simplemente mejorando los procesos es posible ganar eficiencias entre el 20% y el 30%. Este paso adelante se traduce en mejores procesos e innovación para la eficiencia. Y esto está muy ligado al tema que nos reúne hoy aquí, que es la gestión de una enfermedad crónica como la diabetes.

Si hablamos de innovación para la eficiencia debo decir que desde la industria tecnológica probablemente no hemos hecho nuestros deberes en los últimos 20 años y con esto me refiero a que, durante este tiempo, hemos orientado la innovación a mejorar los resultados en salud en lugar de optimizar la eficiencia de los procesos para conseguirlo.

Esto tiene que cambiar, al igual que debemos esforzarnos por implementar una distribución racional de los recursos. No es lógico que España tenga muchas más salas de hemodinámica que otros países de nuestro entorno europeo como Reino Unido o Alemania. Por tanto, tenemos que empezar a trabajar en una distribución mucho más racional y buscar un balance entre los recursos de activo fijo que tenemos en los hospitales y la actividad que estos hospitales desarrollan.

En la búsqueda de esta eficiencia tenemos que hacer un cambio estratégico en los sistemas sanitarios y esta reforma pasa por invertir en educación para la salud, anticipación y prevención. Conviene igualmente prestar una atención continuada a la enfermedad crónica, al igual que buscar una mayor integración entre la asistencia sanitaria pública y la privada, de cara a conseguir hacer más y con mejor calidad con menos presupuesto, que es lo que vamos a tener en los próximos años.

Gestión del paciente diabético

Todo lo referido más arriba tiene que ver con la gestión del paciente diabético porque, como se ha comentado aquí esta mañana, la educación para la salud, la anticipación, la prevención, así como la atención continuada del paciente, son clave para conseguir buenos resultados clínicos y reducir el coste de la diabetes.

Este problema no es exclusivo de nuestro país. Un artículo publicado en el mes de octubre por la *Harvard Business Review* apunta que la estrategia para conseguir arreglar los desequilibrios presupuestarios de esos sistemas sanitarios consiste en maximizar el valor de los pacientes y de las prestaciones, organizarse alrededor de la enfer-

medad, medir los resultados y financiar de acuerdo a estos, ser más transparentes, integrar la asistencia sanitaria prestada por distintos centros y favorecer la expansión de los servicios excelentes, construir y facilitar una plataforma tecnológica de información, así como utilizar las tecnologías de la información y la comunicación (ver figura 2). Todas estas medidas redundarán seguramente en una mejor calidad pero, sobre todo, en contener ese gasto sanitario ya que, de otra forma, sólo lograremos un deterioro de la salud, como estamos viendo en los últimos años en España.

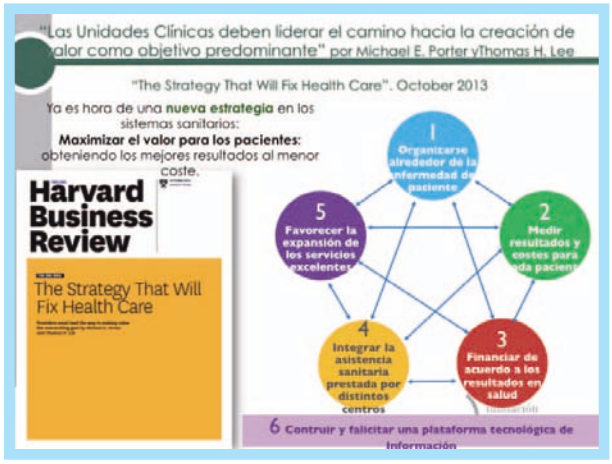

Figura 2.

Ya lo advirtió en su momento el comisario de Salud y Consumo de la Comisión Europea, Antonio Borj: *"Necesitamos maneras innovadoras, inversiones en salud inteligentes y a largo plazo. Pero para esto no sólo es necesaria innovación tecnológica, es también necesaria innovación de procesos"*.

Desde la industria de innovación tecnológica contemplamos muchas veces cómo ponemos a disposición del sistema sanitario innovación tecnológica que puede mejorar la eficiencia. Sin embargo, esta innovación no es utilizada apropiadamente, ya sea porque los procesos o bien las organizaciones sanitarias no evolucionan en el sentido en el que tendrían que hacerlo. Para conseguir esa eficiencia, la innovación tiene que incluir la tecnología, los procesos y las organizaciones.

Pese a la existencia de estudios en los que se analiza el coste de la diabetes, necesitamos más datos para entender cuánto cuesta realmente el paciente diabético. El primer paso para conseguir una buena gestión de la diabetes es gestionarla como un continuo de la enfermedad. Esto significa colocar al paciente en el centro del proceso, es decir, que el resto de los agentes del sistema sanitario que tratan a este paciente se muevan alrededor de este y no al revés, lo que evitaría que el paciente salte de la asistencia primaria a la hospitalaria. En este caso, la innovación tecnológica tiene que ser el vehículo para mejorar, extender e incrementar el acceso a los servicios actuales (ver figura 3).

Figura 3.

Me gustaría hablarles de nuestra experiencia en un proyecto en el que hemos trabajado durante 5 años y han colaborado 21 *partners* y 21 grupos de investigación, grupos tecnológicos, universidades y centros de formación. La primera conclusión a la que hemos llegado, y que es extensible a todos los países europeos, es que la mayoría de las organizaciones sanitarias tienen una estructura que no está optimizada para la gestión de las enfermedades crónicas por tres razones: porque hay poca coordinación entre atención primaria y especializada, porque no pueden proveer de una asistencia holística y continuada, y porque no están preparados para involucrar a los pacientes en el proceso de decisión. Por lo tanto, todo esto genera una gran variabilidad en la calidad del tratamiento y en la provisión de servicios de asistencia en diabetes. Esta variabilidad entre países se reproduce en España entre las distintas comunidades autónomas e incluso dentro de una misma ciudad como Madrid.

Otra lección que hemos aprendido es que el tratamiento y el control óptimo de la diabetes requieren un enfoque asistencial holístico y una mejor comprensión y conocimiento de la enfermedad por parte de los pacientes. Es decir, los pacientes deciden su propio ecosistema, manejan variables muy diversas y su tratamiento y control se ven afectados por el entorno. Esto nos lleva a pensar que la gestión de la diabetes no es sólo el control glicémico, la recomendación de actividad física o la toma de determinados alimentos. Influye también el entorno, el nivel cultural, la rutina diaria, la familia, el apoyo que se tiene y el sistema sanitario (ver figura 4).

ÍNDICE

> **“La educación para la salud, la anticipación, la prevención, así como la atención continuada del paciente, son clave para conseguir buenos resultados clínicos y reducir el coste de la diabetes”**

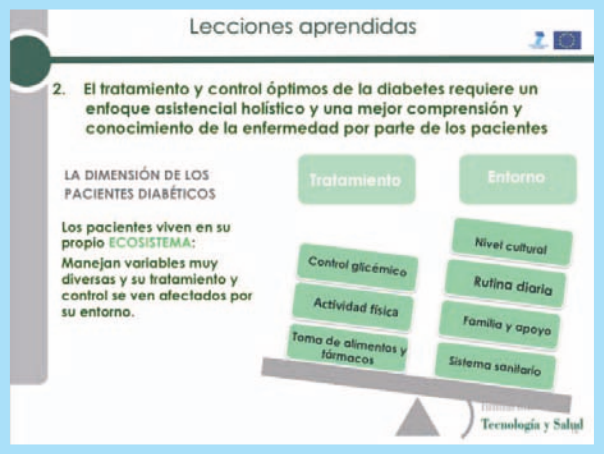

Figura 4.

La mayor parte de los pacientes van al hospital o a su asistencia primaria y una vez salen de allí están totalmente desconectados del sistema y acusan la falta de herramientas para una gestión óptima. Se echa en falta más herramientas que favorezcan una asistencia continua y personalizada sin la que, difícilmente, podremos lograr que los pacientes tengan una mayor responsabilidad en su seguimiento.

En ese sentido, tenemos que ir hacia un nuevo paradigma en la gestión de la diabetes, en el que sea posible cerrar ese círculo de comunicación entre profesionales y pacientes. Este paso adelante implica personalizar la asistencia, dar un mejor soporte a la decisión clínica de los profesionales y los pacientes, así como proporcionar la educación y motivación no sólo de estos últimos, sino también de su entorno.

A raíz de otro proyecto en el que hemos trabajado, diseñado para tratar de cuidar a los niños con enfermedades crónicas en los colegios, hemos comprobado la pobrísima atención que prestan en los colegios a los niños con diabetes. En algunos centros intentan evitar que niños con diabetes ingresen, e incluso hay profesores que dicen que no quieren ver a los alumnos pinchándose insulina en clase. Estas reacciones fomentan el rechazo juvenil a la diabetes, que es uno de los problemas más importantes que tenemos en la gestión de la enfermedad. Corregir esta situación implica mejorar la calidad del tratamiento, optimizar los tiempos y recursos, aumentar la eficiencia del seguimiento de los pacientes y apostar por la tecnología para dar soporte a todos los agentes involucrados, tanto a los pacientes como a los profesionales.

Esta barrera se puede derribar con una mayor educación en salud, como venimos haciendo desde hace años desde la Fundación Tecnología y Salud. También hay dificultades con la evolución de los procesos. No puede ser que lo que limite la innovación en la organización de la gestión del paciente diabético sean los procesos dentro de los hospitales. Es preciso cambiar estos procesos y acabar con un sistema sanitario que es totalmente sintomatológico y que está orientado fundamentalmente a procesos críticos y no a procesos crónicos.

Si de verdad queremos hacer más eficiente la gestión de la diabetes, el primer paso es conseguir que la gestión del debut sea lo antes posible y que los pacientes saludables permanezcan en ese estadio el mayor tiempo posible; y en el caso de que tengan complicaciones, el objetivo es evitar que lleguen a comorbilidades de alto riesgo.

Modelos de gestión

Para concluir, me gustaría hablar de algunos modelos de gestión que ya se están utilizando. Todos ellos tienen un denominador común: agrupan a los pacientes diabéticos, en tanto en cuanto están estables y en su debut, en una organización sanitaria que los atienda pero que esté dedicada específicamente a ellos. Una de sus muchas ventajas es que los pacientes diabéticos que están estables no les gusta ser pacientes y, por tanto, reducen la frecuencia de visitas por enfermedad al hospital.

> **“Corregir esta situación implica mejorar la calidad del tratamiento, optimizar los tiempos y recursos, aumentar la eficiencia del seguimiento de los pacientes y apostar por la tecnología para dar soporte a todos los agentes involucrados”**

Sapphire House es un proyecto que consiste en definir un centro donde estos pacientes, en tanto en cuanto están estables, son atendidos por profesionales de la salud. Sólo vuelven al hospital en el momento en el que tienen la necesidad de tratar alguna complicación o comorbilidad. El centro no sólo presta servicios presenciales, sino que también da soporte online, sirviéndose de esa tecnología de la que hemos hablado y que resulta tan difícil de gestionar desde el hospital (ver figura 5).

Figura 5.

Desafortunadamente, en España todavía no hemos conseguido implantar ningún caso. Sin embargo, sí estamos teniendo éxito sobre todo en los países árabes, cuya tasa de prevalencia de la diabetes es de las más altas. Arabia Saudí, por ejemplo, tiene regiones donde el 50% de la población desarrolla diabetes tipo 2.

Otro ejemplo es la labor que viene desarrollando la Asociación de Pacientes Diabéticos de Portugal (APDP). Se trata de la primera asociación de pacientes diabéticos de Europa. Desde su constitución, la organización atiende directamente todos aquellos pacientes diabéticos tipo 1 y 2 que aparecen en la zona que controlan. Lo que es importante aquí es que vemos que los costes medios por paciente se han reducido en torno al 37%. Esto se traduce en calidad de vida y atención de estos pacientes, además de reducir la carga presupuestaria que supone la diabetes para los sistemas nacionales de salud.

La siguiente frontera en el tratamiento de la diabetes está en camino y tiene que ver con el páncreas artificial (ver figura 6). En la industria tecnológica ya trabajamos sobre ello y estamos convencidos de que algún día no muy lejano dispondremos de sistemas que sean capaces de replicar la función del páncreas, es decir, que sean capaces de segregar la glucosa, de transmitir esto a un perfusor de insulina y de disponer de un algoritmo que calcule en todo momento las cantidades de insulina que el paciente necesita.

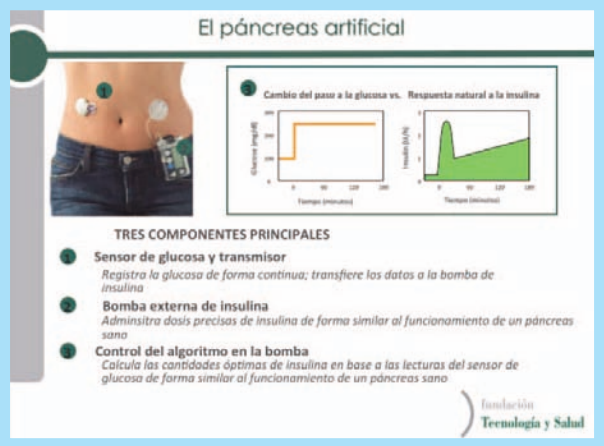

Figura 6.

PONENCIA06

Sr. D. Luis Carlos Hernández
Representante de Patrono de la Fundación Tecnología y Salud

"La Tecnología Sanitaria aporta soluciones seguras y eficaces para evitar una de las secuelas más graves de la diabetes: la amputación de las extremidades inferiores"

HASTA EL 15% DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS TENDRÁ ÚLCERAS EN LAS EXTREMIDADES INFERIORES EN ALGÚN MOMENTO DE SU ENFERMEDAD Y DE ESTOS, APROXIMADAMENTE EL 85% DE LOS CASOS ACABAN EN AMPUTACIÓN DEL MIEMBRO, CON EL RIESGO AÑADIDO DE SUFRIR UNA SEGUNDA AMPUTACIÓN DE LA EXTREMIDAD CONTRALATERAL EN UN PERIODO DE 2 A 5 AÑOS. LA CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN EN MIEMBROS INFERIORES ES UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA SEGURA Y VIABLE, ADEMÁS DE SER COSTE-EFECTIVA PARA LOS SISTEMAS DE SALUD.

> **"Los efectos de la diabetes son enormes y están relacionados con pérdida de visión, daño renal, hipertensión arterial y úlceras en las extremidades inferiores"**

Muy próximos a la celebración del Día Mundial de la Diabetes, quisiera recordar el esfuerzo de médicos, ciudadanos y profesionales de las empresas de tecnología en la lucha contra esta terrible enfermedad. Los efectos de la diabetes en la población son enormes y están relacionados con pérdida de visión, daño renal, hipertensión arterial y úlceras en las extremidades inferiores. Lejos de mejorar la situación, se prevé que la población diabética se duplique en los próximos 15 años.

La úlcera diabética en las enfermedades inferiores constituye en el 85% de los casos la razón de la amputación. Afecta con mayor frecuencia a individuos entre 45 y 65 años, con una mortalidad perioperatoria del 6% y posoperatoria hasta del 50% a los tres años, por causas cardiovasculares asociadas a la enfermedad.

ÍNDICE

Partiendo de la base de que la amputación mayor es, en definitiva, un fallo de la revascularización, los esfuerzos de la industria tecnológica van encaminados a ofrecer soluciones coste-eficaces para evitar tan trágico fin. En la actualidad contamos con tres opciones terapéuticas: el bypass quirúrgico, la angioplastia o la combinación de ambas (cirugía híbrida).

Evidentemente, hay muchas dudas relacionadas con el riesgo de muerte, calidad de vida y coste-efectividad cuando el bypass quirúrgico no funciona. Pero por muy dura que resulte esta idea, lo cierto es que frente a la amputación hay que observar que durante los primeros treinta días la mortalidad es entre el 10% y el 30%, con una supervivencia no superior al 50% en los siguientes dos años y menor del 50% a los cinco. Además, uno de cada cinco pacientes pierde el segundo miembro a los dos años (ver figura 1).

Figura 1.

Soluciones coste-efectivas

Diferentes estudios, muchos de ellos dirigidos por organizaciones como la Sociedad Inglesa de Diabetes o la Sociedad de Cirujanos y de Radiólogos Intervencionistas del Reino Unido, señalan que el coste de una amputación es infinitamente más alto que someter al paciente diabético a una revascularización.

Siendo así se puede uno preguntar si la amputación es una opción terapéutica, y ciertamente no lo es. En realidad, la amputación mayor no es sino el fracaso de una revascularización, y aquí conviene recordar la responsabilidad del cirujano vascular a la hora de decidir. Afortunadamente hay una corriente de profesionales sanitarios que han optado por no dar la espalda a las tecnologías y aprender de aquellos otros que ya están más avanzados, así como de las empresas que disponemos de tecnología adecuada para formarles en el uso de estas nuevas técnicas. Asimismo, los pacientes tienen el derecho y la obligación de exigir una segunda opción, porque la amputación es una consecuencia terrible, pero presumiblemente evitable.

Los datos nos indican que la revascularización siempre va a tener un peso y un coste menor para el sistema de salud. Se calcula que aproximadamente entre el 4% y el 14% del gasto sanitario tiene que ver con el consumo de recursos por la población diabética y un 20% de los ingresos de estos pacientes está relacionado precisamente con los problemas de ulceración en los miembros inferiores (ver figura 2).

Figura 2.

Si calculamos una estancia media de 14 días por paciente, con un coste aproximado de 630 euros, estamos ante un elevado gasto sanitario lo que, indudablemente, tiene un fuerte impacto sobre el presupuesto general de sanidad.

¿Qué aporta la industria?

La industria tecnológica lleva años investigando y desarrollando dispositivos con los que tratar las lesiones provocadas por la ulceración en los miembros inferiores. Esta innovación va de la mano de la formación de los profesionales sanitarios en el uso de las nuevas tecnologías, así como de estudios de seguridad, efectividad y coste-efectividad. Afortunadamente contamos con sistemas de regulación que nos permiten traer tecnología segura y eficaz. Y esto, evidentemente, hay que demostrarlo.

No obstante, las autoridades sanitarias no siempre son sensibles al hecho de que la introducción de nuevas tecnologías no suponga necesariamente un incremento de los costes. A veces, precisamente porque son coste-efectivos,

> **“La industria tecnológica lleva años investigando y desarrollando dispositivos con los que tratar las lesiones provocadas por la ulceración en los miembros inferiores. Esta innovación va de la mano de la formación de los profesionales sanitarios en el uso de las nuevas tecnologías, así como la puesta en marcha de estudios de seguridad y coste-efectividad”**

es una forma de ahorrar dinero del presupuesto general de sanidad. Esta idea se pone de manifiesto en un consenso elaborado por la Sociedad de Cirujanos Vasculares y de Radiología Intervencionista en Italia (ver figura 3). Según este, la angioplastia es la primera aproximación estratégica al tratamiento de este tipo de pacientes.

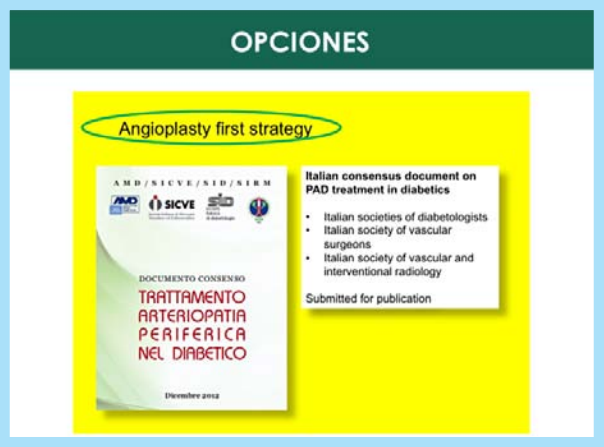

Figura 3.

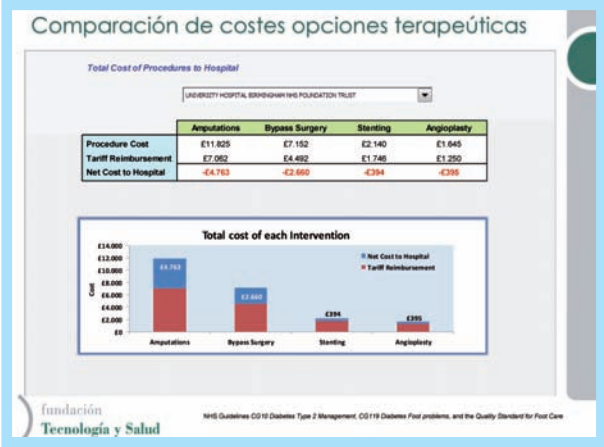

Figura 4.

En relación con los estudios de coste eficacia, una vez más Reino Unido ha liderado un trabajo, aceptado por el NICE, en el que se vuelve a confirmar que la amputación tiene un coste altísimo frente a un procedimiento de angioplastia, e incluso a un procedimiento de angioplastia con stent. Teniendo en cuenta que las políticas de reembolso en la mayor parte de los países nunca llegan a satisfacer del todo el coste del procedimiento, está muy claro que este tipo de técnicas, además de ser eficaces, resultan coste-efectivas frente a la amputación (ver figura 4).

Quisiera terminar mi presentación llamando la atención sobre las consecuencias que tiene la amputación, la sensibilización que el problema exige y las dificultades a vencer en este tipo de tratamientos, en los que la Tecnología Sanitaria desempeña un papel fundamental.

ÍNDICE

PONENCIA07

Sr. Dña. Fátima Bosch
Directora del Centro de Biotecnología Animal y Terapia Genética de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB)

"La terapia génica sustitutoria abre la vía para normalizar los niveles de glucosa y controlar el desarrollo de las complicaciones secundarias de la diabetes"

LAS INVESTIGACIONES CON TERAPIA GÉNICA REALIZADAS POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA HAN LOGRADO CONTRARRESTAR LA HIPERGLUCEMIA DIABÉTICA PARTIENDO DE LA GENERACIÓN DE UN SENSOR DE LA GLUCOSA EN EL MÚSCULO ESQUELÉTICO. LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN RATONES Y PERROS MUESTRAN QUE ES POSIBLE CORREGIR LA HIPERGLUCEMIA AUMENTANDO LA CAPTACIÓN DE GLUCOSA POR LOS MÚSCULOS.

> **"La terapia génica puede ser una nueva herramienta para encontrar tratamientos definitivos para la diabetes tipo 1 y tipo 2"**

Mi conferencia abordará la diabetes desde un punto de vista de la investigación básica y el uso de terapias innovadoras. Hablaré de las posibilidades que ofrece la terapia génica en esta área presentando los resultados de un estudio realizado con perros.

Desde nuestro grupo de trabajo pensamos que la terapia génica puede ser una nueva herramienta, una nueva tecnología que puede permitir encontrar, en un tiempo más o menos largo, tratamientos que permitan curar tanto la diabetes tipo 1 como la diabetes tipo 2.

Para ello, necesitamos conocer mejor estas enfermedades y los mecanismos moleculares que llevan a su desarrollo. En este campo, durante los últimos años, se ha hecho un avance enorme, sobre todo en la diabetes tipo 2 de la que ya se conocen las vías metabólicas que están alteradas y los genes implicados para que, a partir de ahí, la investigación básica pueda diseñar aproximaciones para contrarrestarlos.

ÍNDICE

Pero la terapia génica está condicionada por los avances tecnológicos, sobre todo en el desarrollo de herramientas como los vectores, más eficientes y más seguros, que están dando ya resultados muy importantes en el tratamiento de enfermedades raras con unos resultados en pacientes humanos realmente espectaculares.

Por tanto, intentaré presentar nuestros trabajos alrededor de la diabetes tipo 1 que, como ya se ha comentado y todos ustedes conocen, es el resultado de la destrucción autoinmune de las células ß del páncreas que llevan a la hiperglucemia.

Para tratar la diabetes existe la terapia con insulina, la terapia intensiva y la terapia con bombas, pero la administración de insulina no es perfecta porque los pacientes desarrollan complicaciones secundarias y además también sufren episodios agudos de hipoglucemia. Partiendo de esta premisa, nuestro grupo está intentando mejorar las terapias sustitutorias con insulina.

Hay muchos grupos de investigación que están dedicando sus esfuerzos a las terapias celulares, tanto derivadas de generar células ß a partir de células embrionarias o a partir de células IPS, que han demostrado eficacia en modelos de animales pequeños, esto es en ratones. Pero en ningún caso se ha podido comprobar una eficacia a largo plazo en animales grandes, es decir en perros o cerdos, que es un modelo previo y condición indispensable antes de probar la terapia en seres humanos.

Consciente de las limitaciones de la terapia celular, nuestro grupo se ha enfocado hacia la terapia génica, realizando importantes avances en algunos de estos cuatro grandes grupos de aproximación:

- Por un lado, existe una serie de terapias génicas que intenta reducir la respuesta inmune o inducir una intolerancia. Esto es lo que podríamos decir una *terapia génica preventiva.* Es fácil de llevar a cabo si trabajamos en modelos animales que sabemos que van a desarrollar una diabetes tipo 1. En el caso de los humanos, es difícil poder aplicar estas aproximaciones, pero se está investigando mucho en ello, como el papel de las interleuquinas.
- Otra aproximación es la de intentar regenerar el páncreas en vivo. Es decir, realmente una *terapia curativa,* introduciendo genes en el páncreas que bloqueen por un lado la respuesta inmune y por otro que ayuden a replicar las células β. Esta sí es realmente una terapia curativa, pero es una terapia que nos llevará bastante más tiempo.
- También existen *terapias génicas específicas para las complicaciones secundarias.* Actualmente hay diseños en los que se consigue reducir y contrarrestar alteraciones como la retinopatía diabética, la neuropatía o la nefropatía.
- Por último, también podemos aproximarnos a la diabetes a través de la *terapia génica sustitutoria* en la cual manipulamos un tejido para que produzca insulina, un tejido que no es el páncreas y que permita contrarrestar la hiperglucemia diabética. Esta va a ser la línea argumental de mi intervención en esta sesión, en la que ya se ha superado el modelo ratón y estamos ya en experimentación con animales grandes como los perros.

Generar un sensor de glucosa

Esta aproximación altamente novedosa, que pretende contrarrestar la hiperglucemia diabética, se basa en la generación de un sensor de la glucosa en el músculo esquelético. Este sensor ha sido diseñado mediante la coexpresión de dos genes, el gen de la glucoquinasa, que es una enzima que induce la captación de glucosa, y el de la producción de insulina. Los resultados en perros muestran que es posible corregir la hiperglucemia produciendo un aumento de la captación de glucosa por los músculos.

Estos genes han sido introducidos en el músculo esquelético utilizando un vector que es derivado de virus no patogénicos, que se pueden manufacturar, producir a gran escala y en condiciones de laboratorio. Además, se ha comprobado que estos vectores permiten expresar a muy largo plazo genes de gran interés en humanos.

El trabajo de nuestro grupo de investigación es crear un sensor a la glucosa en el músculo esquelético, ya que este es el principal tejido del organismo que capta glucosa tras una ingesta. Sin embargo, para que el músculo recoja la glucosa es necesaria la insulina. En la diabetes, como no hay insulina, el músculo esquelético no puede captar glucosa y por lo tanto, nosotros decidimos manipular este músculo esquelético para que pudiera hacerlo.

Nuestra hipótesis de partida era introducir el gen de la insulina en el músculo esquelético a los niveles que daría durante un ayuno, al que se le añadiría el gen de la glucoquinasa, que no está en el músculo esquelético, sino que es una enzima hepática, capaz de captar la cantidad de glucosa circulante.

De esta forma se creó un conjunto, entre la insulina y la glucoquinasa, que trabaja en concierto de manera que la

> **“El tratamiento génico con insulina y glucoquinasa ha demostrado ser una aproximación segura, que prolonga la supervivencia, recupera el peso corporal, normaliza los parámetros séricos de glucemia y limita el desarrollo de complicaciones secundarias”**

insulina permite que el transportador de glucosa se trasloque a la membrana plasmática de las células y entonces la glucosa pueda entrar. Tras este paso, la glucoquinasa se metaboliza y así va disminuyendo la hiperglucemia diabética. Cuando la hiperglucemia se normaliza, la glucoquinasa se inactiva y el sistema es seguro. Con todo ello, logramos una captación eficiente de glucosa, regular realmente la glucemia y en ratones alcanzamos una supervivencia más allá de un año.

Tras los primeros experimentos con ratones, el paso definitivo era intentar demostrar que esto también podía funcionar en perros, siguiendo la misma aproximación: administrar una terapia génica compleja basada en la intervención de dos genes: el gen de la insulina y la glucoquinasa, que se introducen mediante vectores derivados de un virus adenoasociado no patogénico. Estos vectores se introducirían en el músculo esquelético, un tejido muy accesible, por vía intramuscular.

Estos virus adenoasociados que actúan como vectores son seguros y permiten transducir, es decir “infectar” células quiescentes del músculo esquelético para que la expresión se prolongue en el tiempo. Además, estos vectores atraviesan muy mal los capitales, con lo cual no se transduce prácticamente el hígado y es clínicamente factible.

Pusimos a punto la tecnología en perros diabéticos y administramos el vector con unas agujas especiales para distribuirlo por las dos patas traseras del animal, de manera que se diseminara a lo largo de todo el músculo esquelético.

De forma paralela, y como grupo control, estudiamos la evolución de perros diabéticos tratados con insulina exógena para comprobar las ventajas de nuestra aplicación en relación a las terapias actuales con insulina.

Los perros estudiados recibieron diferentes regímenes de insulina Lantus, la más común en la práctica veterinaria, cada 12 horas o cada 24 horas, ya que es muy difícil normalizar la glucemia en estos perros. Nunca se logra un perfecto control glucémico y lo que se consigue habitualmente con la insulinoterapia es evitar que pierdan peso.

Entonces, seleccionamos dos perros sanos a los que se les indujo una diabetes experimental para a continuación inyectar los dos vectores que constituyen la terapia génica, a dosis de una por diez a doce partículas virales por kilo. Rápidamente pudimos observar que estos perros mostraron una normalización de la glucemia que han mantenido más allá de 4 años y que, además, venía acompañada de una recuperación del peso corporal.

En diversos experimentos doblamos la dosis de vectores distribuidos por todos los músculos y vimos que se normalizaba la glucemia, aumentaba el peso y la insulina circulante se mantenía dentro del rango. Esta situación se repetía incluso en animales con niveles glucémicos descontrolados a pesar de recibir insulina, y tras la inyección del vector lograron normalizar su glucemia en ausencia completa de insulina exógena. Estos animales a los que se les ha administrado esta terapia génica mantienen o incluso aumentan su peso, presentan unos niveles de insulina dentro del rango normal de un perro sano en ayunas y el efecto se mantiene a largo plazo.

Control glucémico

¿Cuál es el efecto de terapia génica sobre la fructosamina? Periódicamente, cada dos o tres meses, deter-

ÍNDICE

minamos los niveles de fructosamina (el equivalente de la hemoglobina glicada en humanos) y en todos los casos los niveles circulantes están muy mejorados y muy por debajo del límite del buen control glucémico. Es decir, la terapia génica administrada facilita el buen control glucémico, incluso después de una sobrecarga oral de glucosa.

En las investigaciones realizadas decidimos, además, someter a los perros a un ejercicio intenso para evaluar las crisis de hipoglucemia. Para ello, se determinó la glucemia en ayunas de 24 horas, se hacía una nueva determinación después del ejercicio intenso y una última cuarenta minutos después. Los resultados de las pruebas mostraron que todos los perros que habían sido tratados con insulina y glucoquinasa tenían un perfil de glucemia similar al de un animal sano y en ninguno de los casos desarrollaron hipoglucemia.

El análisis de tejidos y de las vías de distribución de los vectores en los animales mostró que estos resultados no eran fruto de una regeneración del páncreas a largo plazo, sino que era el resultado directo de la terapia génica. Asimismo, observamos que el vector inoculado se había quedado en el músculo esquelético, apenas había pasado a la circulación sanguínea y no había expresión del vector en el hígado.

En laboratorio también determinamos el contenido de glucógeno y observamos que ninguno de estos perros desarrollaba glucógenos. Es decir, la glucosa que captan rellena el glucógeno y el resto se metaboliza y va al hígado y a todo el organismo.

También, dado que estos animales han sobrevivido a largo plazo, pudimos hacer un estudio de las complicaciones secundarias. El perro no desarrolla tantas complicaciones secundarias como el humano; la más común en el perro son las cataratas y solamente se han detectado cataratas en los perros tratados con insulina exógena y no en los que recibieron terapia génica. Estos animales tampoco desarrollaron retinopatía, neuropatías periféricas, ni infecciones en el tracto urinario.

Esto es solo el comienzo. La terapia génica en el músculo esquelético ha abierto muchas aproximaciones y se está trabajando en la transferencia hacia la clínica. De hecho, ya se están estudiando compuestos para la distrofia muscular en seres humanos. Es necesario seguir ajustando las dosis y perfeccionar el sistema para, en un futuro, sentar las bases de su administración en humanos.

CONCLUSIONES

De aquí a 2025 se calcula que habrá un 35% más de diabéticos tipo 2 en el mundo, es decir, 134 millones de personas desarrollarán esta enfermedad. En España la prevalencia total se sitúa ya en el 13,8% de la población, a los que se suman los cerca de 300.000 niños menores de 15 años afectados de diabetes tipo 1. Esta cifra es doblemente preocupante, si tenemos en cuenta que cerca de un 6% de la población diabética está sin diagnosticar y que cada vez se destinan más recursos sanitarios a los cuidados de esta enfermedad.

Y es que, a diferencia de otros muchos pacientes, el diabético precisa de autocuidados diarios para prevenir las graves complicaciones asociadas al control inadecuado de la enfermedad, como son la ceguera, la insuficiencia renal, las amputaciones o las enfermedades cardiovasculares. En todo este escenario el Sector de Tecnología Sanitaria cumple un papel fundamental, ya que pone a disposición de los pacientes y los profesionales los productos e instrumentos necesarios para facilitar una atención sanitaria continua y de calidad.

Las brillantes aportaciones de los expertos participantes en la Conferencia sobre "Innovación Tecnológica en Diabetes", abren la puerta a extraer las siguientes conclusiones:

1. La diabetes ha aumentado su prevalencia a nivel mundial durante los últimos años, un problema social que afecta a personas de todas las edades y supone un deterioro notable de la salud. Por ello, en este escenario la educación y la Tecnología Sanitaria juegan un papel esencial, puesto que son necesarias para alcanzar la excelencia en el cuidado de los pacientes con esta enfermedad.

2. La innovación tecnológica tiene que ser el vehículo para mejorar, extender e incrementar el acceso a los servicios actuales. El tratamiento y el control óptimo de la diabetes requieren un enfoque asistencial holístico y una mejor comprensión y conocimiento de la enfermedad por parte de los pacientes.

3. La diabetes no es una enfermedad homogénea, es una colección de síndromes unidos entre sí por el denominador común de la hiperglucemia crónica, expresada clínicamente. Determinar el nivel de prediabetes, elaborar una buena historia clínica y familiar y realizar una fenotipación estricta del tipo de diabetes son esenciales para individualizar el tratamiento de cada paciente y prevenir las complicaciones asociadas.

4. La educación para la salud, la anticipación, la prevención, así como la atención de la continuidad del paciente, son clave para conseguir buenos resultados clínicos y reducir el coste de la diabetes.

5. Diversos estudios muestran cómo con las bombas de infusión de insulina descienden los valores de la hemoglobina glicada, de la glucemia media y de la variabilidad glucémica, midiendo las desviaciones estándar y las excursiones hiperglucémicas. Los nuevos dispositivos telemáticos son un elemento de gran ayuda para valorar la variabilidad glucémica, ya que los valores del diabético pueden verse alterados por la glucemia basal, la pospandrial, la hemoglobina glicada o los niveles de glucosa a lo largo de todo el día.

ÍNDICE

6 Corregir esta situación implica mejorar la calidad del tratamiento, optimizar los tiempos y recursos, aumentar la eficiencia del seguimiento de los pacientes y apostar por la tecnología para dar soporte a todos los agentes involucrados, tanto a los pacientes como a los profesionales.

7 De todas las complicaciones, la úlcera diabética en las extremidades inferiores es una de las más graves y afecta al 15% de los pacientes y de estos, se calcula que entre el 7%-20% pueden necesitar una amputación.

8 Los esfuerzos de la industria tecnológica van encaminados a ofrecer soluciones coste-eficaces en la revascularización para evitar la amputación de los miembros. Se lleva años investigando y desarrollando dispositivos con los que tratar las lesiones provocadas por la ulceración en los miembros inferiores. Esta innovación va de la mano de la formación de los profesionales sanitarios en el uso de las nuevas tecnologías, así como de estudios de seguridad, efectividad y coste-efectividad.

9 La terapia génica puede ser una nueva herramienta para encontrar tratamientos definitivos para la diabetes tipo 1 y tipo 2. Los principales logros en terapia génica sustitutoria se basan en la manipulación del tejido musculoesquelético para que pueda producir insulina y contrarrestar la hiperglucemia.

10 La terapia génica parece facilitar el buen control glucémico, permite alcanzar un perfil de glucemia similar al de los sujetos sanos, incluso después de una sobrecarga oral de glucosa o ejercicio físico intenso. Los experimentos realizados con esta novedosa terapia limitan la aparición de complicaciones secundarias como cataratas, retinopatía, neuropatías periféricas o infecciones del tracto urinario.

Foto 1 Los ponentes momentos antes de la conferencia, de izda. a dcha.: D. Javier Colás Fustero, presidente de la Fundación Tecnología y Salud; Excmo. Prof. D. Manuel Serrano Ríos, académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina y catedrático de Medicina Interna de la Universidad Complutense de Madrid; Sra. Dña. Fátima Bosch, Centro de Biotecnología Animal y Terapia Genética de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB); Sra. Dña. Margarita Alfonsel, secretaria general de Fenin y secretaria del Patronato de la Fundación Tecnología y Salud; Prof. D. Luis Felipe Pallardo, jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz de Madrid y catedrático de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid; y Sr. D. Luis Carlos Hernández, representante de Patrono de la Fundación Tecnología y Salud.

Foto 2 Los ponentes en la mesa presidencial.

Foto 1

Foto 2

ÍNDICE

Foto 3 El Salón de Actos de la Real Academia Nacional de Medicina durante la intervención de la Sra. Dña. Fátima Bosch.

Foto 4 El Salón de Actos de la Real Academia Nacional de Medicina durante la intervención del Excmo. Prof. D. Manuel Serrano Ríos.

Foto 5 Fachada de la Real Academia de Medicina.

Foto 6 Los ponentes momentos después de terminar la conferencia.

Foto 3
Foto 4
Foto 5 Foto 6

fundación
Tecnología y Salud

Fundación Tecnología y Salud
Juan Bravo, 10 - 7° - 28006 Madrid
www.fundaciontecnologiaysalud.es

Real Academia
Nacional de Medicina

Real Academia Nacional de Medicina
Arrieta, 12 - 28013 Madrid
www.ranm.es