

Monitorización de la glucemia en la diabetes. Perspectiva histórica y evolución tecnológica

Self-monitoring of blood glucose in diabetes. Historical perspective and technologic evolution

E. Menéndez Torre

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Resumen

La aparición de la primera tira reactiva para sangre capilar hace ya 40 años hizo posible que el propio paciente diabético pudiera conocer el resultado de su glucemia en un momento determinado. Pocos años después se desarrollaron dispositivos que leían dichas tiras y aportaban un resultado preciso de la glucemia. Estos dispositivos han ido mejorando y evolucionando tecnológicamente, de forma que en estos momentos constituyen un instrumento que permite el autocontrol de gran parte de las personas con diabetes. En los últimos años es posible la monitorización continua de la glucemia con sensores implantados en tejido subcutáneo, capaces de ofrecer resultados de la glucemia cada pocos minutos, indicar tendencias y avisar de posibles hipoglucemias o hiperglucemias. Para el futuro se vislumbran métodos indoloros de medición continua que, acoplados a infusores de insulina y con algoritmos apropiados, puedan cerrar «el asa» y mantener la glucemia controlada de forma totalmente autónoma en lo que se podría denominar el «páncreas artificial».

Palabras clave: automonitorización de la glucemia, autocontrol glucémico, monitorización continua de la glucosa.

Abstract

The appearance of the first capillary blood reagent strip 40 years ago made it possible for diabetic patients to determine themselves their blood glucose result at a specific time. A few years later, devices were developed that read those strips and provided accurate results of the blood glucose. Over time, those devices have improved and have evolved technologically and, as a result, they have today become a tool that enables many people with diabetes to self-manage their condition. In recent years it has become possible to continuously monitor blood glucose through sensors implanted subcutaneously and capable of offering blood glucose results every few minutes, indicating trends and warning of possible hypoglycemia or hyperglycemia. For the future, painless methods for continuous glucose measurement are envisaged which linked to insulin infusion pumps and with suitable algorithms will be able to close the "loop" and keep blood glucose under control in a fully autonomous manner, in what would be an "artificial pancreas".

Keywords: self-monitoring of blood glucose, blood glucose self-management, continuous blood glucose monitoring.

Introducción

Durante muchos años la única forma de conocer los niveles de glucosa en sangre era determinar su concentración, en sangre o en plasma, tras la extracción de sangre mediante punción venosa. En el año 1965, Ames, empresa que ya comercializaba tiras reactivas para la orina, desarrolló y comercializó por primera vez unas tiras reactivas para la medición de la glucemia en sangre capilar (Dextrostix®). Tras colocar la gota de sangre en la tira se esperaba 1 minuto, y después las tiras se lavaban con agua. El color que adquiría la tira 1 minuto más tarde se comparaba con una tabla de colores que se correspondían con rangos de glucemia, y de esta forma se obtenía una aproximación bastante fiable de los valores de glucemia. Su uso durante los primeros tiempos estuvo limitado a los profesionales de la salud, ya que era poco habitual su utilización por parte de los pacientes.

Fecha de recepción: 21 de diciembre de 2009
Fecha de aceptación: 28 de diciembre de 2009

Correspondencia:

E. Menéndez Torre. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Central de Asturias. Julián Clavería, s/n. 33006 Oviedo. Correo electrónico: edelmiro.menendez@sespa.princast.es

En 1970, Tom Clemens, uno de los científicos de Ames, patentó un reflectómetro que podía leer la luz reflejada y traducir el cambio de color de las tiras reactivas de Dextrostix® a una cifra de glucemia expresada por un marcador de aguja. Nació así el primer medidor de glucosa, el Ames Reflectance Meter® (Division Miles Laboratories Inc., Elkhart, Indiana, Estados Unidos) (figura 1). Era un instrumento pesado y muy caro, por lo que se empleaba únicamente en las consultas médicas y en los hospitales. Poco después se comercializó otro medidor de glucosa para las tiras Dextrostix®, diseñado en Japón y denominado Eyetone®; era más ligero y más barato, por lo que ya comenzaron a utilizarlo algunos pacientes con diabetes.

A finales de los setenta, diversos estudios demostraron que la automonitorización de la glucemia mejoraba el control glucémico de los pacientes diabéticos y conseguía disminuir el número de hipoglucemias^{1,2}. Posteriormente, a principios de los ochenta, se generalizó su utilización por parte de los pacientes y aparecieron tiras reactivas de varias casas comerciales. También a partir de entonces comenzó a generalizarse la utilización de los dispositivos portátiles para la medición de la glucosa, ya que cada vez eran más fáciles de usar, más pequeños y más manejables. Estos dispositivos han llegado a constituir el mayor avance en los últimos



Figura 1. Ames Reflectance Meter® (Division Miles Laboratories Inc., Elkhart, Indiana, Estados Unidos): el primer reflectómetro, comercializado en 1970

años para el control de la diabetes, y han permitido que el propio diabético, de una forma muy sencilla, pueda obtener un resultado de la glucemia en poco tiempo y en su propio domicilio³.

En la actualidad estos dispositivos ya no son reflectómetros, sino que las tiras utilizan tecnología electroquímica, más precisa y menos sensible a las posibles interferencias. Además, los resultados se expresan en pantallas digitales. Los avances técnicos también han facilitado que se precisen mínimas cantidades de sangre, no sea necesario calibrar los aparatos y la manipulación se haya reducido al mínimo, de forma que los resultados están disponibles en muy pocos segundos, con una reproducibilidad y una precisión mucho mejores.

Medidores de glucemia actuales

Los actuales medidores, además de determinar la glucemia, almacenan los resultados junto con el momento en que se realizaron, y están preparados para registrar otro tipo de información (alimentos ingeridos, ejercicio realizado, etc.) que se puede introducir manualmente. Tienen además la capacidad de expresar dichos resultados en diversos formatos, en pantallas de mayor definición, por lo que proporcionan una orientación cada vez más completa de la evolución de las glucemias. Por otro lado, los glucómetros pueden conectarse con ordenadores para transmitir toda la información almacenada, tanto localmente como a distancia por vía telefónica o internet.

El desarrollo de programas específicos permite el análisis pormenorizado de los resultados glucémicos en función de múltiples variables, lo que constituye un apoyo de gran valor para la toma de decisiones por parte del paciente y de su equipo de profesionales de la salud, y conlleva un mejor tratamiento y un mejor control metabólico. Se pueden analizar los perfiles glucémicos a lo largo del día, la magnitud de las excursiones glucémicas posprandiales y las variaciones de las glucemias a lo largo de la semana, así como las influencias del ejercicio, la dosis y el tipo de insulina administrada o la ingesta de determinados alimentos. También es posible efectuar todo tipo de cálculos que pueden cuantificar la variabilidad glucémica.

Existen también glucómetros que están acoplados a bombas de infusión de insulina para evitar transportar dos dispositivos distintos, otros conectados a ellas de forma inalámbrica, y otros acoplados a teléfonos móviles que permiten transmitir los datos a distancia de manera inmediata. Estas características de los glucó-

metros han permitido que la diabetes sea en la actualidad un paradigma de la telemedicina, puesto que la información que transmiten permite la interacción a distancia entre el equipo de salud y el paciente.

En estos momentos el gasto anual mundial en productos de monitorización de la glucosa se estima en más de 5.000 millones de dólares, y sigue creciendo de forma muy notoria, puesto que hay una evidencia creciente de que una vigilancia más frecuente de la glucemia permite un mejor control. Sin embargo, muchos pacientes rara vez controlan sus niveles de glucosa en su domicilio y la frecuencia con que se lleva a cabo la automonitorización de la glucemia es muy baja⁴.

Las principales razones para el incumplimiento de los autoanálisis recomendados son el dolor y las molestias que entraña la punción del dedo para obtener la muestra de sangre para la medición de la glucosa. El dedo tiene una densidad particularmente alta de capilares, por lo que es un sitio ideal para extraer una muestra de sangre, pero también tiene una alta densidad de terminaciones nerviosas, por lo que es especialmente doloroso para la punción.

Por otro lado, a menudo las lecturas son inexactas. En la actualidad, los resultados de las mediciones de la glucosa capilar tienen un error del 15-20%, y sería deseable disminuirlo para lograr puntos finales clínicamente relevantes en el control de glucosa en sangre⁵.

Monitorización continua de la glucemia

Independientemente de las razones para el incumplimiento de los autoanálisis, existía el deseo generalizado de poder medir la glucemia de una forma precisa, con menos dolor, de manera automática y continua, que proporcionara no únicamente una indicación puntual de los niveles de glucosa en sangre, sino también una indicación más exacta de la tendencia o la evolución temporal de las glucemias. Esto es lo que conceptualmente se definió como la monitorización continua de la glucemia.

Hace ya más de 10 años se desarrolló el primer sistema de monitorización continua de glucemia (CGMS)⁶, que consistía en un sensor capaz de medir los niveles de glucosa en el líquido intersticial mediante un método enzimático. Dicho sensor se inserta en el tejido subcutáneo y va conectado mediante un cable a un medidor de glucemia que graba los datos de la medición realizada cada 5 minutos. Las concentraciones de glucosa en el líquido intersticial dependen del flujo sanguíneo y de la glucemia, y normalmente existe un retardo de unos pocos minutos respecto a los cambios de la glucosa en sangre. Los resultados no se obtienen en tiempo real, sino que la información se descarga posteriormente a un ordenador. Su uso está restringido a las clínicas médicas como medio de estudio de los pacientes diabéticos con problemas de control.

Se han desarrollado otras técnicas de medición continua basadas en la microdiálisis⁷. Consisten en una microbomba y un biosensor acoplados a un sistema de microdiálisis. Uno de ellos está comercializado (Glucoday®, de Menarini) y, aunque estos métodos precisan una calibración menos frecuente, el tiempo de retar-



Figura 2. Sistemas de monitorización continua de la glucosa

do es superior al de las técnicas que miden la glucosa en el líquido intersticial. No han tenido demasiado éxito debido a su mayor tamaño y al malestar que producen.

Una tercera técnica de medición continua de glucosa en fase de experimentación es la basada en la medición de la glucemia intravascular mediante el principio de la fluorescencia, que varía en función de la concentración de la glucosa. Se ha diseñado con el fin de proporcionar a los médicos y enfermeras una mejor herramienta para controlar la glucemia en las unidades de cuidados intensivos.

Estos sistemas de monitorización continua de glucosa han ido evolucionando, de forma que en estos momentos están comercializados tres sistemas distintos (Minimed Medtronic®, Dexcom® y Freestyle Navigator® [sólo en Estados Unidos]), que se han comenzado a utilizar no sólo por los profesionales sino por los propios pacientes como medio de autocontrol (figura 2). Todos ellos miden la glucosa en el líquido intersticial, utilizando sensores subcutáneos que cada vez tienen una duración mayor. Éstos están conectados a un transmisor de pequeño tamaño que cada pocos minutos envía los resultados de la determinación a un receptor portado por el paciente mediante tecnología de transmisión inalámbrica de datos. Este receptor muestra las glucemias en tiempo real, las tendencias evolutivas de las glucemias y la velocidad del cambio, y además dispone de un sistema de alertas de hipoglucemias e hiperglucemias. Uno de los modelos incluso transmite los

resultados a una bomba de insulina compatible. Estos sistemas aún requieren la determinación de la glucemia en sangre capilar para su calibración. Ésta se precisa de forma periódica durante la vida del sensor.

Estas nuevas características, que permiten su utilización en prácticamente todas las situaciones de la vida normal, así como la constante disminución de los precios, hacen que ya muchos pacientes puedan utilizarlos de una forma continuada. Recientes estudios han demostrado su utilidad para mejorar el control metabólico en algunos grupos de pacientes, ya que disminuyen los niveles medios de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y reducen el número de episodios de hipoglucemias, sobre todo de las hipoglucemias graves⁸. Otra ventaja de estos sistemas es la posibilidad de detectar en su totalidad las fluctuaciones glucémicas y establecer una mejor evaluación de la variabilidad glucémica, que debe ser reducida en lo posible ya que puede desempeñar un importante papel en el desarrollo de las complicaciones diabéticas.

En los últimos años se han desarrollado protocolos y guías clínicas para poder seleccionar apropiadamente a los pacientes que pueden beneficiarse de esta tecnología, así como los protocolos necesarios para su uso efectivo en la práctica clínica, que incluyen un nuevo modelo de educación específico y de financiación⁹.

Futuro de la monitorización glucémica

El objetivo es conseguir desarrollar métodos no invasivos ni dolorosos de medición de la glucemia, que hagan de la monitorización continua de la glucemia un proceso más sencillo e indoloro, y también más barato y accesible.

En la actualidad, no existe ningún método no invasivo que consiga unos valores fiables de glucemia, aunque se están investigando desde hace ya años, con resultados prometedores¹⁰, otros dispositivos basados en tecnología óptica, luz infrarroja cercana o media, espectrofotometría, fluorescencia, polarimetría, tomografía de coherencia óptica, láser o ultrasonidos, que constituirían verdaderos métodos no invasivos.

Otra aproximación es la vía transdérmica. Con diversas tecnologías (iontoforesis, sonoforesis, microporos o microagujas) se lograría romper la impermeabilidad de la piel, y así disponer de suficiente líquido intersticial para medir la glucosa en él.

Los futuros métodos de monitorización de la glucemia deberían ser capaces, además de realizar una medición continua o casi continua de los niveles de glucosa, de hacerlo durante largo tiempo, con expresión de los resultados en tiempo real, lo cual, acompañado de programas informáticos de inteligencia artificial, permitiría predecir en cada persona con diabetes la evolución de la glucemia con la antelación suficiente para tomar las medidas oportunas que eviten el desarrollo de hiper/hipoglucemias. Es preciso conseguir aumentar la durabilidad de los sensores implantables, cuya vida está limitada por la respuesta inflamatoria a cuerpo extraño; por ello, se están experimentando nuevas vías de mejora de la biocompatibilidad, como la estimulación de la angiogénesis¹¹.

En último término, el método de monitorización continua no invasivo debe ser capaz de ofrecer resultados instantáneos que,

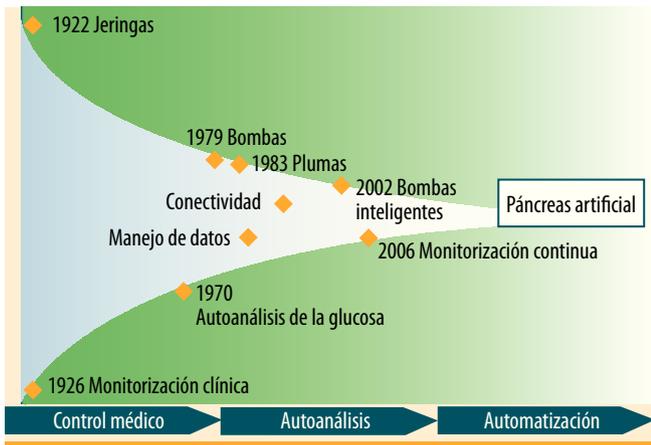


Figura 3. Cronograma de la evolución tecnológica de los sistemas de administración de insulina y de los sistemas de monitorización de la glucemia

comunicados a un dispositivo de infusión de insulina, cierran «el asa», consiguiéndose así el auténtico páncreas artificial, aunque para ello se debe contar con adecuados algoritmos de infusión de insulina que remedien la secreción basal y posprandial que produce el páncreas normal (figura 3).

Conclusiones

Tras 40 años de historia, la automonitorización de la glucemia en sangre capilar se ha simplificado y perfeccionado, de tal forma que en la actualidad está al alcance de prácticamente todos los pacientes diabéticos y constituye un instrumento de control imprescindible para la mayoría de ellos. En la última década se han desarrollado sensores de glucosa capaces de realizar una monitorización continua de la glucosa, que ya se utilizan con éxito en grupos seleccionados de pacientes. La investigación actual está dirigida a conseguir métodos no invasivos de medición de la glucosa. En un futuro próximo es muy posible que la unión de los sistemas de monitorización continua con los dispositivos de infusión continua de insulina dé como resultado un auténtico «páncreas artificial». ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

No existen conflictos de intereses en relación con este artículo.

Consideraciones prácticas

- Existen múltiples tiras reactivas para la determinación de la glucemia capilar que, junto con los glucómetros, permiten una automonitorización de la glucemia de forma sencilla y fiable.
- Los nuevos sistemas de monitorización continua de la glucosa pueden ser de gran ayuda en casos seleccionados, sobre todo para evitar la hipoglucemias.
- Los métodos no invasivos son el reto de la investigación actual que, en último término, debe llevar a la consecución del «páncreas artificial».

Bibliografía

1. Sönksen PH, Judd SL, Lowy C. Home monitoring of blood-glucose. Method for improving diabetic control. *Lancet*. 1978;8:729-32.
2. Peterson CM, Jones RL, Dupuis A, Levine BS, Bernstein R, O'Shea M. Feasibility of improved blood glucose control in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1979;2:329-35.
3. Consensus Panel of the ADA, FDA and NIH. Consensus statement on self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 1987;10:95-9.
4. Gonder-Frederick L, Julian D, Cox D, Clarke W, Carter W. Self-measurement of blood glucose: accuracy of self-reported data and adherence to recommended regimen. *Diabetes Care*. 1988;11:579-85.
5. Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care*. 2000;23:1143-8.
6. Mastrototaro J. The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999;12 Suppl 3:751-8.
7. Maran A, Crepaldi C, Tiengo A, Grassi G, Vitali E, Pagano G, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients: a multicenter analysis. *Diabetes Care*. 2002;25:347-52.
8. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1464-76.
9. Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal RM, Buckingham B, Childs BP, Clarke WL, et al. Clinical application of emerging sensor technologies in diabetes management: consensus guidelines for continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes Technol Ther*. 2008;10:232-44.
10. Oliver NS, Toumazou C, Cass AE, Johnston DG. Glucose sensors: a review of current and emerging technology. *Diabet Med*. 2009;26:197-210.
11. Onuki Y, Bhardwaj U, Papadimitrakopoulos F, Burgess DJ. A review of the biocompatibility of implantable devices: current challenges to overcome foreign body response. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2:1003-15.