

Tratamiento con insulina: alternativas terapéuticas y su optimización

OBSTACLES TO ACHIEVING GLYCEMIC CONTROL IN DIABETICS

Currently, the long-term management of diabetes continues to pose a major challenge to patients, their families and health teams. Good glycemic control is one of the main pillars of diabetes treatment and its benefits are well known both by physicians and their patients.

A few years after the discovery of insulin, a substantial number of obstacles to achieving adequate glycemic control in diabetics became known. Many of these problems were due to the distinct insulin formulations initially used until highly purified formulations became available.

Subsequently, human insulin and various rapid-acting and prolonged action insulin analogs have helped to improve metabolic control and reduce treatment-related problems. The development of increasingly specific oral hypoglycemic agents with well-defined therapeutic targets has also improved the management of type 2 diabetes mellitus.

In addition to the limitations of the various therapeutic options in diabetes, the natural history of the disease and the necessary involvement of the patient in the management of the disease represent further obstacles. All health professionals involved in the management of patients with type 1 or 2 diabetes mellitus requiring insulin therapy have experience of specific groups of patients with difficulties in achieving adequate glycemic control, despite significant improvements in current insulin preparations. Some of these patients show recurrent hypoglycemia, others show hyperglycemia – even with recurrent episodes of ketoacidosis – despite high-dose insulin, and some show a clinical picture of hypoglycemia with hyperglycemia. The entity known as labile diabetes can be included within this spectrum.

Key words: Difficult-to-control diabetes. Recurrent hypoglycaemia. Recurrent hyperglycemia. Recurrent ketoacidosis. Labile diabetes

Dificultades en el control glucémico del paciente diabético

DOMINGO ACOSTA DELGADO

*Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.*

En la actualidad, el manejo de la diabetes a largo plazo continúa siendo un importante reto para el paciente, su familia y el equipo sanitario.

El buen control glucémico es uno de los pilares centrales del tratamiento de la diabetes y sus beneficios son bien conocidos, tanto por los médicos como por los propios pacientes.

Pocos años después del descubrimiento de la insulina se puso en evidencia un número importante de dificultades para la consecución de un adecuado control glucémico del paciente diabético. Muchos de estos problemas han venido derivados de las distintas formulaciones de insulina que se usaban inicialmente para obtener insulinas altamente purificadas, posteriormente insulinas humanas y, por último, diversos análogos de insulina de acción rápida y de acción prolongada, que han ido facilitando la consecución de un mejor control metabólico y menos problemas derivados de su tratamiento. El desarrollo de fármacos hipoglucemiantes orales cada vez más específicos, con dianas terapéuticas cada vez más definidas, también ha facilitado el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. A las limitaciones que puedan presentar las distintas armas terapéuticas de la diabetes se une la propia historia natural de la enfermedad y la obligatoria implicación del paciente en su manejo, lo cual añade otro amplio grupo de limitaciones. Centrándonos en el paciente con diabetes mellitus tipo 1 o 2 cuando requiere tratamiento insulínico, hemos de reconocer que a pesar del importante avance farmacológico en los preparados insulínicos en la actualidad, todos los profesionales dedicados al manejo de la diabetes tienen experiencia con grupos concretos de pacientes en los que resulta muy difícil conseguir un adecuado control glucémico. Algunos presentan hipoglucemias recurrentes; otros tienen hiperglucemias a pesar de muy altas dosis de insulina, incluso con episodios repetidos de cetoacidosis, y un grupo de ellos combinan cuadros clínicos de hipoglucemia con hiperglucemia. En este espectro de situaciones se encuadra también la entidad conocida como diabetes lábil.

Palabras clave: Diabetes mellitus de difícil control. Hipoglucemias recurrentes. Hiperglucemias recurrentes. Cetoacidosis recurrentes. Diabetes mellitus lábil.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) tiene una marcada influencia en la vida de los pacientes y con ella se acarrea numerosas complicaciones que potencialmente pueden afectar a los sujetos con esta enfermedad; consecuentemente, en la actualidad, el manejo de la DM a largo plazo continúa siendo un importante reto tanto para el paciente como para su familia y el equipo sanitario.

Correspondencia: Dr. D. Acosta Delgado.
Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: dacostade@sarenet.es

Nosotros vamos a enfocar esta revisión en los problemas y dificultades para conseguir un buen control y las dificultades prácticas de manejo de muchos pacientes.

El buen control glucémico es uno de los pilares centrales del tratamiento de la DM y sus beneficios son bien conocidos¹, por parte de médicos y pacientes.

Pocos años después del descubrimiento de la insulina se puso en evidencia un número importante de dificultades para la consecución de un adecuado control glucémico del paciente diabético. En la actualidad, todos los profesionales dedicados al manejo de la DM tienen experiencia con grupos concretos de pacientes en los que resulta muy difícil conseguir un adecuado control glucémico. Algunos presentan hipoglucemias recurrentes; otros tienen hiperglucemia a pesar de muy altas dosis de insulina incluso con episodios repetidos de cetoacidosis, y un grupo de ellos combina cuadros clínicos de hipoglucemia con hiperglucemia. Vamos a hacer una revisión de situaciones de difícil control y de la DM lábil.

FORMAS CLÍNICAS DE DIABETES MELLITUS DE DIFÍCIL CONTROL

Básicamente, la DM de difícil control se puede expresar en 3 formas clínicas: hipoglucemias recurrentes, cetoacidosis recurrentes y formas mixtas. La forma clínica más frecuente es la cetoacidosis recurrente (en torno a un 59%); las otras 2 formas tienen una prevalencia similar (en torno al 20% cada una).

Hipoglucemias recurrentes

La hipoglucemia es el efecto colateral más frecuente del tratamiento insulínico. La restauración del nivel de glucemia tras una hipoglucemia depende básicamente de las hormonas contrarreguladoras, cuya secreción aumenta, con una acción metabólica opuesta a la insulina. Junto a esto, se genera una sensación de hambre y un incremento del flujo esplácnico.

La susceptibilidad a la hipoglucemia y las dificultades en su recuperación pueden verse incrementadas por determinadas deficiencias en la respuesta neuroendocrina ante esta situación. Deficiencias endocrinas clásicas, como la enfermedad de Addison, el déficit de hormona del crecimiento (GH) y el hipotiroidismo, predisponen a la hipoglucemia. También en la DM tipo 1 (DM1) pueden aparecer fallos de contrarregulación². En concreto, la secreción de glucagón en respuesta a la hipoglucemia –incluso cuando ésta es grave– suele decaer a partir de los 3 años del inicio de la DM³. No existe un fallo de secreción de glucagón por parte de las células alfa a otros estímulos, sino que parece que en la DM se instaura un déficit selectivo. Cuando esto pasa, la respuesta a la hipoglucemia de los pacientes afectados se debe básicamente a la sobreproducción de adrenalina. Y cuando se produce una combinación de los déficit de glucagón y adrenalina pueden aparecer cuadros de hipoglucemia inadvertida.

Entre las causas que producen hipoglucemias recurrentes podemos recoger las siguientes:

Enfermedades endocrinas

Enfermedad de Addison, hipotiroidismo, hipopituitarismo

Las distintas endocrinopatías autoinmunitarias son más frecuentes en la DM1 que en la población general⁴, y no pocos pacientes con DM1 tienen anticuerpos circulantes contra la corteza adrenal, de tal manera que en estudios post-mortem puede llegar a evidenciarse una afectación cortical

adrenal en estos sujetos⁵. El hipotiroidismo coexiste con la DM1 con una prevalencia estimada de entre el 7 y el 24%, con una mayor prevalencia entre mujeres⁶.

Las alteraciones hipofisarias no son más frecuentes que en la población general, pero la deficiencia de GH puede predisponer a la hipoglucemia.

Los pacientes con DM1 con marcada tendencia a la hipoglucemia han de ser estudiados para descartar una enfermedad endocrina coexistente, fundamentalmente hipotiroidismo e insuficiencia adrenal, si bien no parece ser coste-efectivo hacer un cribado de hipotiroidismo u otra endocrinopatía en ausencia de sospecha clínica. Clásicamente, la insuficiencia adrenal puede acompañarse de hipoglucemias frecuentes y de una disminución de los requerimientos insulínicos, así como de pérdida de peso. Otros datos, tales como la hiperpigmentación pueden no ser tan obvios y la hipotensión arterial postural es un dato tardío que puede achacarse a la existencia de una neuropatía autonómica. Estos pacientes responden bien al tratamiento sustitutivo esteroideo y los requerimientos insulínicos vuelven a la situación previa⁷.

El comienzo del hipotiroidismo puede causar una cierta tendencia a la hipoglucemia y disminuir los requerimientos insulínicos, pero rara vez es causa de hipoglucemia grave.

Fármacos

Algunos fármacos pueden inducir hipoglucemias en determinadas condiciones. A veces pueden exacerbar o incluso causar inestabilidad glucémica, de tal manera que es necesario tener controlada su toma por aquellos pacientes que tienen frecuentes hipoglucemias. Incluso, ocasionalmente, dichos fármacos pueden haberse usado para inducir hipoglucemias facticias. En la tabla 1 recogemos aquellos fármacos que pueden inducir hipoglucemia.

Alteraciones intestinales y pancreáticas

Los vómitos de cualquier causa pueden dar lugar a la aparición de hipoglucemias en el paciente diabético. La gastroparesia autonómica generalmente se acompaña de una neuropatía autonómica grave, produciéndose una dilatación gástrica y empeorando el vaciamiento gástrico, lo cual justifica el desarrollo de hiperglucemias y cetoacidosis. Esta alteración en la motilidad gástrica puede llegar a afectar al 20-50% de los sujetos con DM (en función de cómo se defina), presentando la mayoría de ellos mal control metabólico⁸. Si bien los síntomas pueden ser escasos en determinadas ocasiones, otras veces pueden acompañarse de una marcada inestabilidad glucémica, con hipoglucemias recurrentes, debido a una absorción errática de los alimentos. La malabsorción secundaria a enfermedades intestinales, como la enfermedad celíaca o alteraciones pancreáticas, también puede condicionar un menor requerimiento insulínico y episodios de hipoglucemia. La enfermedad celíaca es más prevalente en la DM1 que en la población general y con frecuencia no está diagnosticada, de tal manera que se ha de considerar este diagnóstico cuando un paciente diabético pierde peso y disminuyen sus requerimientos insulínicos, proponiéndose como prueba de cribado la determinación de anticuerpos antigliadina y, mejor aún, de anticuerpos antiendomiso⁹. La enfermedad exocrina pancreática y la pancreatitis crónica pueden condicionar malabsorción de los hidratos de carbono, producir una situación de mal control y originar episodios de hipoglucemias recurrentes. La destrucción pancreática masiva por pancreatitis o tras una pancreatectomía, cuando se inicia tratamiento insulínico, pueden justificar situaciones de hipoglucemia grave, ya que se produce un déficit de glucagón, hormona de clara acción contrainsular.

TABLA 1. Algunos fármacos que inducen hipoglucemias

Fármacos y otros agentes con efecto hipoglucémico potente
• Insulina • Sulfonilureas • Alcohol • Quinina • Pentamidina • Salicilatos
Fármacos con efecto hipoglucémico leve y ocasional
• Antibióticos - Ketoconazol, cloranfenicol, sulfonamidas, meticilinas, oxitetraciclina • Cardiovasculares - Bloqueadores beta, inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina, lidocaína • Psicofármacos - Inhibidores de la monoaminoxidasa, triptófano, haloperidol, clorpromacina, litio, imipramina, doxepina • Reumatológicos - Colchicina, azapropazona, fenilbutazona, indometacina, penicilamina • Otros - Ranitidina, cimetidina, bezafibrato, clofibrato

Hipoglucemia inadvertida

La respuesta neuroendocrina contrarreguladora y los síntomas secundarios a hipoglucemia habitualmente aparecen un nivel concreto de glucemia. En una determinada respuesta jerárquica, con valores de glucemia en torno a los 60 mg/dl puede aparecer sudoración, temblor, debilidad, alteraciones visuales y sensación de hambre. Con glucemias discretamente más bajas, en torno a 55 mg/dl, aparece debilidad, confusión y, si la glucemia es más baja, en torno a los 50 mg/dl puede producirse disfunción cognitiva, pudiendo llegarse hasta el coma hipoglucémico. Hemos de saber que existe una variabilidad intraindividual marcada, especialmente cuando el control glucémico es malo. Los síntomas iniciales son conocidos como «autonómicos o adrenérgicos», mientras que los más tardíos se denominan «neuroglucopénicos». La hipoglucemia inadvertida es un cuadro clínico consistente en la incapacidad para reconocer los síntomas de hipoglucemia, siendo un factor de riesgo mayor para el desarrollo de hipoglucemias recurrentes y graves. Puede llegar a afectar al 50% de los paciente diabéticos después de 25 años de evolución¹⁰, y su mecanismo es discutido y multifactorial, donde puede estar implicada una alteración en el dintel central para reconocimiento de las hipoglucemias, la coexistencia de una neuropatía autonómica, o por ejemplo, un simple episodio de hipoglucemia leve previo, el cual es

capaz de reducir los síntomas y la respuesta neuroendocrina durante al menos 24 h. Todo ello condiciona un círculo vicioso de hipoglucemias recurrentes que dan lugar a episodios de hipoglucemias inadvertidas repetidas¹¹. Con frecuencia se observa que pacientes diabéticos tratados con insulina pueden tener síntomas de hipoglucemia con concentraciones de glucosa en el límite de hiperglucemia¹². Este fenómeno constituye una evidencia más de que el dintel para respuesta con valores alterados de glucosa puede ser modificado a través de un adecuado control, por lo que se debe informar al paciente que un episodio ha de ser catalogado adecuadamente como de hipoglucemia antes de modificar el tratamiento insulínico.

Hiperglucemia persistente

En relación a la hiperglucemia persistente hemos de decir que con frecuencia es el estado natural de muchos pacientes con DM en tratamiento insulínico, y junto a la cetoacidosis son fiel reflejo de un mal control crónico. Sin embargo, una interferencia grave en el estilo de vida de los pacientes con ingresos hospitalarios frecuentes ocurre sólo en un pequeño porcentaje de los pacientes.

Las causas más frecuentes de hiperglucemia y cetoacidosis recurrentes en pacientes con DM1 se recogen en la tabla 2.

TABLA 2. Causas orgánicas y psicológicas que condicionan hiperglucemia y cetoacidosis en pacientes con diabetes mellitus

1. Causas orgánicas
• Obesidad y estilo de vida sedentario • Edad • Infecciones crónicas: tuberculosis, infecciones urinarias • Endocrinopatías: hipertiroidismo, acromegalia, síndrome de Cushing, feocromocitoma • Fármacos: glucocorticoides, beta-agonistas • Sobreinsulinización • Defectos en la farmacocinética o en la acción de la insulina - Resistencia insulínica mediada por anticuerpos - Degradación acelerada de la insulina - Problemas relacionados con el receptor de insulina
2. Causas psicológicas
• Causas psiquiátricas y psicológicas • Omisión deliberada o infradosificación de insulina • Incapacidad para manejar o comprender su propia enfermedad

Obesidad y estilo de vida

La obesidad y el estilo de vida sedentario pueden condicionar una sensibilidad insulínica alterada, particularmente en músculo esquelético. Como consecuencia de la obesidad, puede llegarse a una excesiva administración de insulina. La hiperinsulinemia generada inhibe la lipólisis y favorece la deposición de triglicéridos, generándose una espiral de ganancia progresiva de peso.

Ciclos vitales

Si bien la edad en sí misma no es causa de inestabilidad glucémica, dicha inestabilidad se ve con más frecuencia en determinados grupos de edad. Los cambios en los procesos psicológicos, las actitudes hacia la DM y la aparición de otros problemas médicos sí que pueden verse influidos por la edad y, como resultado, constituir un factor de inestabilidad glucémica.

Pubertad

El control glucémico puede hacerse muy variable en torno a la pubertad¹³, existiendo un amplio número de causas para ello. Los picos de secreción de GH y de hormonas sexuales tienen cierto papel en esta inestabilidad. La secreción de GH se incrementa en la pubertad, contribuyendo a un estado de cierta resistencia a la insulina. Los niños con DM1, particularmente aquellos que están peor controlados, tienen picos de GH más elevados que los sujetos de su misma edad no diabéticos. Eso se debe en parte a una deficiencia relativa del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), secundaria a una deficiencia de insulina, lo cual por un mecanismo de retroalimentación afecta la secreción de GH. En la pubertad se pueden evidenciar picos marcados de hiperglucemia, con incremento de los requerimientos insulínicos que pueden llegar hasta 1,5-2 U/kg/día, observándose que en las niñas puede darse una mayor afectación que en los niños, sin que la causa de esta diferencia sea demasiado bien conocida.

Las alteraciones en el ciclo menstrual son frecuentes en niñas mal controladas, si bien es cierto que la mejoría del control metabólico no siempre resuelve la irregularidad menstrual. En general, las hormonas sexuales desempeñan un papel secundario en el mal control. Hoy sabemos que el mal control metabólico durante la pubertad es consecuencia de un amplio número de factores hormonales, psicológicos, sociales, etc., que inciden en torno a la pubertad¹⁴.

Edad avanzada

Si bien el mal control es un hecho frecuente durante la pubertad, también puede ocurrir en los grupos de edad avanzada. La presentación más frecuente es una mezcla de mal control mixto, es decir la coexistencia de hiper e hipoglucemias, si bien también puede presentarse fundamentalmente como hipoglucemias o cetoacidosis recurrentes. La etiología no siempre es clara, si bien en las personas ancianas pueden existir otras comorbilidades no diagnosticadas¹⁵ o la toma de medicamentos que de una forma u otra puede afectar al control de la glucemia.

Infecciones

Las infecciones intercurrentes pueden condicionar hiperglucemia e incrementar los requerimientos de insulina. En este sentido, el paciente ha de ser adecuadamente adiestrado en una serie de normas para los llamados «días de enfermedad», en los que se va a ver obligado a realizar suplementos insulínicos. Las infecciones crónicas también pueden condi-

cionar un incremento de los requerimientos de insulina, tal como se observó en los años cincuenta con la tuberculosis pulmonar, y ahora podemos encontrar en situaciones de infección crónica del pie diabético.

Enfermedades endocrinológicas

Hipertiroidismo

El control metabólico de un paciente diabético se altera cuando aparece hipertiroidismo¹⁶, incrementándose las necesidades de insulina, empeorando el citado control y desencadenándose incluso episodios de cetoacidosis¹⁷. Una historia de pérdida progresiva de peso y taquicardia en reposo ha de ponernos en sospecha, y el tratamiento del hipertiroidismo, ya sea con antitiroideos, radioyodo o cirugía, puede estabilizar de nuevo el control metabólico.

Acromegalia

La acromegalia también puede incrementar los requerimientos insulínicos y producir hiperglucemia, particularmente en los estados de ayunas. En este caso, los picos elevados de GH se acompañan además de valores elevados de IGF-I y de rasgos acromegálicos más o menos acentuados.

Síndrome de Cushing

Hasta la fecha, no tenemos evidencia de que la prevalencia de síndrome de Cushing en pacientes con DM1 sea más alta que en la población general. Por otro lado, sí que es muy probable que el porcentaje de DM sea más alto en pacientes con síndrome de Cushing que en sujetos sanos, pero se trata habitualmente de una forma de DM, que puede llegar a afectar al 25% de los mismos. Clínicamente, el desarrollo del síndrome de Cushing en el sujeto diabético se acompaña de un incremento del aporte insulínico y de ganancia de peso.

Feocromocitoma

El feocromocitoma puede incidir en una persona con DM, no conociéndose su prevalencia. El empeoramiento del control glucémico junto con la aparición de hipertensión arterial paroxística, puede ponernos sobre aviso. Lo más habitual es que en un paciente con feocromocitoma pueda aparecer cierto grado de hiperglucemia, que suele corregirse tras el tratamiento del feocromocitoma¹⁸.

Fármacos

Entre los fármacos de uso más común con efecto hiperglucemiante hemos de reseñar los glucocorticoides y los fármacos betamiméticos, los cuales producen un incremento transitorio de la glucosa. Cuando los pacientes requieren tratamiento a largo plazo y/o altas dosis de glucocorticoides es necesario reajustar el tratamiento insulínico.

Sobreinsulinización

La hiperinsulinemia condiciona un efecto lipogénico, con deposición grasa y, consecuentemente, un incremento de la resistencia a la insulina. La sobreinsulinización que ocasionalmente acontece en los niños en edad puberal puede ser causa de mal control¹⁹.

Farmacocinética anormal de la insulina

Resistencia insulínica mediada por anticuerpos

En la era de las insulinas poco purificadas, en concreto cuando se usaba insulina bovina, este efecto no era raro²⁰.

Los anticuerpos antiinsulina son capaces de ligarse a la insulina circulante y reducir su concentración libre. El complejo insulina-anticuerpo es aclarado por el sistema retículo-endotelial, y como resultado se produce un incremento de las necesidades de insulina, que puede alcanzar hasta 1,5-2 U/kg/día, sobrepasándose en algunos pacientes las 200 U/día. En la actualidad, con las insulinas purificadas y, particularmente, con las insulinas humanas este problema ha desaparecido prácticamente en el mundo occidental.

Degradación acelerada de la insulina

En la década de los 80 adquirieron gran interés los posibles defectos de absorción de la insulina y su degradación excesiva como posibles causas de altos requerimientos insulínicos y mal control metabólico. Estas alteraciones tenían lugar en tejido celular subcutáneo, constituyendo lo que se denominó el «síndrome de resistencia subcutánea a la insulina», pudiendo también afectar a la insulina circulante. Todas estas situaciones son extremadamente raras, y hoy se sabe que muchas de ellas se han debido a la interferencia deliberada en el tratamiento por parte del propio paciente. El síndrome de resistencia subcutánea a la insulina fue propuesto como una posible explicación para situaciones de mal control y cetoacidosis recurrente en determinados pacientes. Sin embargo existe poca evidencia de que esto pueda ser así y este síndrome, si es que existe, es extremadamente raro. Por otro lado, la más adecuada respuesta cuando el paciente se trata con métodos diferentes de administración de insulina, como la vía endovenosa, puede explicarse por medio de un mejor cumplimiento terapéutico y una supervisión de la adecuada administración de la insulina. Alguna situación se ha descrito donde parece existir un excesivo aclaramiento a nivel sistémico de la insulina administrada²¹, sin conocerse el sitio exacto –hígado, endotelio vascular, etc.– donde pueda producirse.

Defectos en el receptor de insulina

Aunque son muy raros, se han identificado numerosas mutaciones en el receptor de insulina. Algunas de ellas causan insulín-resistencia con hiperglucemia y cetoacidosis recurrente y junto a esto existen algunas alteraciones fenotípicas que identifican a estas entidades. Por otro lado, en algunas enfermedades autoinmunitarias –por ejemplo en el lupus eritematoso sistémico– se pueden desarrollar anticuerpos contra el receptor de insulina, condicionando insulín-resistencia. Han sido descritas un grupo de anomalías en los receptores de insulina en tejido adiposo de pacientes con «diabetes lábil» idiopática, los cuales presentaban datos de resistencia a la insulina²², si bien es posible que estas alteraciones sean más bien el resultado de un mal control metabólico previo y/o de las altas dosis de insulina administradas.

Problemas psiquiátricos y psicológicos

Cada vez somos más capaces de detectar problemas en aquellos pacientes con control dificultoso, particularmente en aquellos etiquetados de «diabetes lábil». Existen trastornos de la conducta alimentaria, los cuales pueden llegar a afectar hasta el 10% de jóvenes con DM1²³. Episodios de bulimia con actitudes compulsivas hacia la ingesta de alimentos, seguido de conductas purgativas y/o vómitos, dan lugar a frecuentes episodios de hiper o hipoglucemias. La omisión deliberada de la administración de insulina es otro problema frecuente, lo cual se suele utilizar para controlar el peso, asociándose este fenómeno a la presencia de atracones periódicos, así como a manifestaciones características de inadaptación y conductas inadecuadas en el manejo de la

DM que hacen de esta población un grupo de riesgo subsidiario de manejo por equipos especializados²⁴.

Otros pacientes pueden omitir la dosis de insulina para inducir cetosis, constituyendo esta situación una vía de escape de una situación intolerable por parte del sujeto, tanto en su ambiente social, escolar como propiamente familiar. Otras veces se omite insulina por miedo exacerbado a las hipoglucemias. Así, sobre todo, aquellos sujetos donde las hipoglucemias son frecuentes, pueden preferir vivir en una situación de hiperglucemia crónica. Otro grupo de pacientes lo forman aquellos que tienen dificultades para adaptar mínimas normas de manejo de su tratamiento, lo cual va a suponer muchos problemas para conseguir un control adecuado.

Hoy se sabe que en el concepto de DM existe un espectro importante de patología psicosocial que tiene una marcada influencia en el adecuado manejo del paciente sobre su enfermedad²⁵.

INVESTIGACIÓN EN LOS CASOS DE DIFÍCIL CONTROL METABÓLICO

Cuando se plantea una situación de hipoglucemias e hiperglucemias en el contexto de una «diabetes lábil», es necesario tener un protocolo de actuación ordenado, el cual puede ser útil para cualquier situación de inestabilidad glucémica y que podemos desarrollar de la siguiente manera (tabla 3):

En general, el esquema propuesto puede resultar útil para el estudio de cualquier situación de dificultad en el control metabólico, el cual puede hacerse en régimen ambulatorio y/o con el paciente ingresado en algunos casos.

Problemas tales como la obesidad, las infecciones, las hiperglucemias inducidas por fármacos, así como situaciones secundarias a diversas alteraciones endocrinas, requieren una cuidadosa historia clínica y exploración. Junto a ello, es necesario valorar la capacidad de conocimiento y automanejo que el paciente tiene.

Si bien el esquema general propuesto puede servir para cualquier situación, es necesario explorar áreas específicas en función de los problemas planteados.

Así, en pacientes cuya problemática fundamental sean las hipoglucemias recurrentes tendremos que investigar sobre aspectos tales como la toma de alcohol, la posible coexistencia de déficit hormonales endocrinológicos o la administración subrepticia de cantidades elevadas de insulina. Una situación relativamente frecuente es aquella que lleva al paciente a un sobretratamiento por un temor excesivo a las complicaciones crónicas de la DM, lo cual hace que se administre más insulina de la realmente necesaria. En general, en estos casos es necesario descartar un excesivo uso de insulina, valorar que existe un adecuado cumplimiento de la dieta y excluir la posible presencia de trastornos de la conducta alimentaria.

En casos de hiperglucemia predominante, es necesario descartar patología endocrina concomitante, posibles infecciones, grado de cumplimiento y manejo; así como, en raras ocasiones, situaciones de resistencia a la insulina por anticuerpos antiinsulina o antirreceptor de insulina.

En alguna ocasión puede ser útil la realización de la prueba de tolerancia insulínica (tabla 4) con la finalidad de poder descartar problemas orgánicos (resistencia subcutánea a la insulina) y valorar otras posibles circunstancias que pudieran estar influyendo, tales como manipulaciones del tratamiento, conflictos sociofamiliares, etc.

MANEJO DEL MAL CONTROL GLUCÉMICO

Una vez llegado a un determinado diagnóstico de la situación, ésta debe ser discutida ampliamente tanto con el pa-

TABLA 3. Protocolo de estudio de casos de difícil control metabólico

Protocolo de estudio en régimen ambulatorio y/o unidad de día • Historia y exploración - Examen general - Datos clínicos que pudieran sugerir síndrome de Mauriac - Datos clínicos de exceso o déficit hormonales endocrinológicos - Signos de infección crónica - Historia de abuso de alcohol o drogas - Vómitos o malabsorción - Otros signos (acantosis nigricans, etc.) • Evaluación sobre el conocimiento y manejo de la diabetes mellitus - Evaluar el grado de conocimiento y manejo de la enfermedad - Evaluar la técnica de autoinyección • Realización de estudios complementarios - Análítica general (hemograma, perfil de lípidos, función hepática y renal, etc.) - Cultivo de orina, radiografía de tórax, etc. - Valoración hormonal: hormonas tiroideas, cortisol plasmático, etc. Protocolo de estudio en hospitalización y/o unidad de día • Evaluar el grado de control - Perfiles de glucemia cada 2 h - Monitorización continua de glucosa - Administración de insulina por el personal de plantilla • Valoración psicológica - Evaluar la educación diabetológica - Valoración psicológica del paciente y su familia - Despistaje de la existencia de trastornos de la conducta alimentaria • Otras exploraciones complementarias, si se creen indicadas - Estudios de vaciamiento gástrico - Estudios de anticuerpos antiinsulina y antirreceptor de insulina • Prueba de tolerancia insulínica 0,1 U/kg, subcutánea y endovenosa, comparando el grado de respuesta con la normalidad - Una respuesta normal en la prueba de tolerancia insulínica nos indica incumplimiento, por causas que habrá que determinar - Una respuesta anormal nos ha de conllevar a reconsiderar el diagnóstico
--

ciente como, en su caso, con la familia. En aquellos casos en los que se trate de hipoglucemias asintomáticas por sobreadministración de insulina, la actitud puede ser permitir que los valores de glucemia sean más elevados durante un tiempo²⁶. El paciente ha de ser adiestrado en el manejo de su situación, acordando con él nuevos objetivos glucémicos. En la actualidad el uso de terapias intensivas, donde además del refuerzo educativo y de adiestramiento se implementan pautas insulínicas en régimen bolo-basal (con análogos de

insulina de acción rápida y prolongada o con sistemas de infusión continua de insulina), puede resultar de gran ayuda a los pacientes realmente implicados en el control de su enfermedad pero con ciertas dificultades en la consecución de objetivos terapéuticos razonables.

Por otro lado, si el diagnóstico al que se llega es de incumplimiento terapéutico, la situación puede requerir un manejo cuidadoso. En algunos casos, dependiendo de la actitud del paciente, puede ser útil el apoyo psicológico.

TABLA 4. Prueba de tolerancia insulínica

Antes de la prueba • No administrar insulina de acción prolongada las 24 h previas • Administrar insulina endovenosa y suero salino para mantener la glucemia • El paciente ha de permanecer en ayunas Prueba de resistencia subcutánea a la insulina • 9,00: parar la insulina endovenosa y permitir que la glucemia plasmática alcance valores de 215-270 mg/dl • Administrar por vía s.c. 0,1 U/kg de insulina de acción rápida • Tomar muestras para insulina libre y glucemia cada 30 min • La prueba se ha de hacer con vigilancia médica Tras la prueba subcutánea • Si la glucosa desciende lo esperable (no existe resistencia subcutánea) se finaliza la prueba • Si se procede a la prueba endovenosa (por sospecha de resistencia subcutánea), se ha de continuar con insulina endovenosa hasta el siguiente día, manteniendo el control de la glucemia Prueba intravenosa • Al día siguiente, se para la perfusión endovenosa de insulina y se permite de nuevo que la glucemia alcance valores de 215-270 mg/dl • Se administra 0,1 U/kg de insulina intravenosa y se toman muestras para insulina y glucosa, tal como se hizo el día previo. Resultados esperados • Subcutáneo: la máxima caída de glucosa debe ser > 95 mg/dl. En ese caso no existe resistencia subcutánea a la insulina • Intravenoso: la máxima caída de glucosa ha de ser > 65 mg/dl. En ese caso no existe resistencia endovenosa

TABLA 5. Características de los pacientes con diabetes mellitus lábil y tipos de presentación

Cetoacidosis recurrente	Hipoglucemia recurrente
> 50% de todos los casos Habitualmente mujeres jóvenes Habitualmente con altas dosis de insulina Posibles problemas psicológicos Posible omisión de algunas dosis de insulina	10-15% de sujetos con diabetes lábil Frecuencia similar entre varón y mujer Edad variable Posibles problemas psicológicos Posibles hipoglucemias facticias por sobreadministración de insulina

Diabetes mellitus lábil idiopática

Históricamente, a los pacientes que presentaban hipo o hiperglucemia de manera imprevisible e inevitable se les encuadró como portadores de «diabetes lábil», término que ya se acuñó en 1930, y que inicialmente sólo hacía referencia a la existencia de mal control de la DM. En 1977, Tattersall redefine el concepto de DM lábil y hace referencia a aquel paciente que no sólo estaba mal controlado sino que cuya vida se veía gravemente interferida por la DM y su tratamiento, al poder presentar hipoglucemias, hiperglucemias o ambas²⁷.

Si bien existen situaciones de menor gravedad, es la diabetes lábil el ejemplo paradigmático donde encontramos el mayor número de dificultades de control del paciente diabético.

Muchos son los factores que pueden estar influenciando en esta situación. Así, en la primera conferencia internacional sobre diabetes lábil realizada en 1992²⁸ se abordaron los distintos aspectos y características clínicas de esta entidad por distintos autores, destacando la presencia de hipoglucemias facticias, cetoacidosis recurrentes, sobre todo en mujeres con problemas psicológicos. Otros autores hacen referencia al marcado deterioro del control metabólico, con la coexistencia de una importante sobreinsulinización sistémica y la posible presencia de problemas de malabsorción de la insulina. También se abordaron los aspectos de la información, adiestramiento y abordaje inadecuados de la DM, valorando el papel que pueden desempeñar las situaciones estresantes, y la posible concurrencia de la desestabilización facticia o autoinducida, al usar la enfermedad como medio de escape, negando la enfermedad por un miedo obsesivo al desarrollo de complicaciones. Algún autor considera la DM inestable como consecuencia de la conjunción de una enfermedad difícil, un medio hostil y una persona vulnerable. No cabe duda de que en esta situación de inestabilidad también pueden estar implicadas las medidas terapéuticas, de tal manera que algunos autores hacen hincapié en el tipo de tratamiento, destacando que ni las bombas de insulina –ya sean externas o implantables– son la solución para la diabetes inestable.

Hoy podríamos resumir el concepto de DM inestable como la incapacidad de conseguir un buen control metabólico con medios optimizados de tratamiento, condicionando una grave interferencia en la vida de los pacientes. Y si bien inicialmente se pensaba que los pacientes con DM lábil podrían fluctuar entre estados de hiper o hipoglucemia, en la actualidad este fenómeno es poco común. Habitualmente, el paciente con DM lábil tiende a presentar predominantemente o bien hipoglucemias o hiperglucemias con cetoacidosis recurrentes. Pocos son los que presentan un patrón mixto.

Los datos clínicos más comunes de la diabetes lábil idiopática son los siguientes:

- Predominantemente son mujeres jóvenes
- Disrupción de su vida, con mal control glucémico y frecuentes ingresos hospitalarios

- Inicio de la inestabilidad en torno a la pubertad
- Con frecuencia pueden detectarse problemas familiares, escolares o laborales
- Presencia de obesidad leve o moderada
- Falta de respuesta a sistemas de infusión continua de insulina (bombas de insulina) y otros regímenes de tratamiento intensivo
- Episodios de oligomenorrea o amenorrea secundaria
- Posible interferencia –a veces deliberada– en su tratamiento

Existen ligeras diferencias entre los pacientes que presentan cetoacidosis o hipoglucemias recurrentes (tabla 5).

La mayoría de las revisiones de la literatura médica recoge que entre las mujeres predomina la cetoacidosis recurrente²⁹. En general, la inestabilidad empieza después de la menarquia, la fórmula menstrual es irregular y requieren una gran cantidad de insulina, habiéndose observado una correlación lineal entre la edad de la menarquia y el tiempo de aparición de la inestabilidad. Aquellos sujetos que tienen tendencia a la obesidad o que sufren una ganancia de peso, como consecuencia de la sobreinsulinización, son los que constituyen un grupo de riesgo. En este grupo son más frecuentes los trastornos de la conducta alimentaria, ya sea de manera clínicamente manifiesta o de manera subclínica, lo cual contribuye a incrementar la inestabilidad metabólica de estos pacientes.

En las situaciones de hipoglucemias recurrentes, la edad es mayor, la inestabilidad empieza incluso antes de la menarquia y su duración es mayor, pero los requerimientos de insulina son normales, no habiendo un exceso marcado de hospitalizaciones³⁰.

PREVALENCIA DE LA DIABETES MELLITUS LÁBIL

Son pocos los estudios sobre la prevalencia de DM lábil, debiéndose tener en cuenta que los datos pueden ser variables en función de los criterios que se hayan utilizado para el diagnóstico y del medio donde se haya realizado la valoración³¹. Así, entre los adultos la prevalencia es algo menor que en el medio pediátrico (0,1% frente a 0,98%), y en centros hospitalarios se puede alcanzar la prevalencia de 0,5-0,6%, lo cual quiere decir que un centro hospitalario que atienda unos 1.000 pacientes con DM1 siempre va a tener 5-6 pacientes con DM lábil.

La prevalencia varía con la edad, de tal manera que aumenta en torno al inicio de la pubertad y adquiere su valor máximo en torno a los 20 años, para reducirse en torno a los 30 años, debiendo no obstante conocerse qué situaciones de DM inestable pueden encontrarse en cualquier edad de la vida.

CAUSAS DE DIABETES MELLITUS LÁBIL

Entre las causas de DM lábil podremos encontrar 2 grandes grupos: causas orgánicas y causas psicológico-conductuales.

Muchos mecanismos orgánicos se han propuesto como causa de DM lábil, pero la evidencia que los soportan siempre es débil. Así se ha pensado en la gastroparesia, resistencia a la insulina, problemas de absorción subcutánea, enfermedades endocrinológicas, etc. También se ha fijado la atención en una respuesta hormonal exagerada al estrés (ya sea de manera aguda o crónica), haciendo responsable de la situación al sistema hormonal contrainsular³². Otras muchas revisiones han enfocado el problema en factores estresantes que produzcan inestabilidad emocional. Si bien es verdad que ni el sistema contrainsular ni las circunstancias estresantes desde el punto de vista emocional por sí mismas pueden deteriorar tanto el control metabólico, sí es posible que condicionen cambios u omisiones en las medidas de tratamiento, lo cual sí que pueden justificar la situación de inestabilidad manifiesta³³.

Analizadas globalmente, prácticamente el 90% de las causas de DM inestable son psicológico-conductuales³⁴, debiendo conocerse que el coste que condiciona oscila entre los 30 y 80.000 dólares por paciente y año, y entre ellas nos podremos encontrar problemas psicológicos, verdaderos problemas psiquiátricos, situaciones facticias (fingir enfermedad), dificultades de comunicación, uso de narcóticos, etc.

HISTORIA NATURAL DE LA DIABETES MELLITUS LÁBIL

En cuanto a la historia natural, parece que muchas situaciones remiten con el tiempo, existiendo una interrelación temporal entre situaciones estresantes e inestabilidad metabólica³⁵.

Algunos casos pueden fallecer por hipoglucemia, otros pueden permanecer con una marcada labilidad, mientras que en el resto de ellos, la labilidad desaparece pero desarrollan complicaciones graves que limitan su vida. Otra posibilidad es que durante esta situación se produzcan embarazos, los cuales terminan en un alto porcentaje de abortos precoces y malformaciones, con diferencia significativa entre este grupo de pacientes y las mujeres con DM estable.

En el caso de la DM lábil idiopática, en general, ésta tiende a resolverse o a mejorar con el tiempo, y esta resolución está relacionada con eventos positivos que suceden en la vida, tales como cambio de residencia abandonando un ambiente familiar hostil, el emparejamiento o el embarazo.

La interacción entre el metabolismo y la mente aún no se conoce bien, pero afortunadamente la diabetes lábil se resuelve muchas veces con el tiempo, pero el problema es que un periodo largo de mal control condiciona serias complicaciones en edades muy precoces de la vida.

ABORDAJE DE LA DIABETES MELLITUS LÁBIL

El abordaje de la diabetes lábil constituye todo un ejercicio de organización y administración de cuidados. Es muy costoso y difícil, y a lo largo de la historia se han ido aplicando diversas medidas con resultados variables, pero en general limitados. Es necesario tener en cuenta que en estos casos nunca se ha de abordar al paciente de una manera aislada, sino que se ha de actuar también sobre su entorno familiar y social.

Cuando se comparan con grupos estables, los pacientes con DM lábil tienen mayor incidencia de complicaciones microvasculares, peor calidad de vida y más problemas psicológicos.

Muchas son las medidas terapéuticas que se han empleado para abordar los problemas metabólicos que condiciona la DM inestable. En este sentido se han llegado a usar siste-

mas de infusión continua de insulina, teniendo en cuenta que en pacientes con problemas psicológicos puede ser un arma de doble filo, pero que ocasionalmente pueden permitir una cierta estabilidad glucémica mientras se aborda el aspecto psicológico³⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med*. 1993;329:977-86.
2. Sjobom NC, Adamson U, Lin PE. The prevalence of impaired glucosa counter-regulation during an insulin-infusion test in insulin-treated diabetic patients prone to severe hypoglycaemia. *Diabetologia*. 1989;32:818-25.
3. Gerich JE, Langlois M, Noacco C, Karma JH, Forsham PH. Lack of glucagon response to hypoglycaemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha defect. *Science*. 1973;182:171-3.
4. Lindberg B, Ericsson UB, Ljung R, Ivarsson SA. High prevalence of thyroid autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children. *J Lab Clin Med*. 1997;130:585-9.
5. Brown FM, Smith AM, Longway S, Rabinote SL. Adrenal medullitis in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:1491-5.
6. Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type I diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1993;118:419-23.
7. Ardí KJ, Burge MR, Boyle PJ, Scarpello JH. A treatable cause of recurrent severe hypoglycaemia. *Diabetes Care*. 1994;17:722-4.
8. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1980;140:370-3.
9. Holmes GK. Celiac disease and type 1 diabetes mellitus - the case for screening. *Diabet Med*. 2001;18:169-77.
10. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtsen I, Binder C. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 1991;8:217-22.
11. Davis SN, Shavers C, Mosqueda-García R, Costa F. Effects of differing antecedent hypoglycaemia on subsequent counterregulation in normal humans. *Diabetes*. 1997;46:1328-35.
12. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Creer PE. Plasma glucose concentrations and the onset of hypoglycaemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Eng J Med*. 1988;318:1487-92.
13. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med*. 1986;315:215-9.
14. Dumont RH, Jacobson AM, Cole C, Hauser ST, Wolfsdorf JI, Willet JB et al. Psychosocial predictors of acute complications of diabetes in youth. *Diabet Med*. 1995;12:612-8.
15. Jolobe OM, Khin N. Brittle Diabetes in the elderly. *J R Soc Med*. 2002;95:58.
16. Cooppan R, Kozak GP. Hyperthyroidism and diabetes mellitus. An analysis of 70 patients. *Arch Intern Med*. 1980;140:370-3.
17. Sola E, Morillas C, Garzón S, Gómez-Balaguer M, Hernández-Mijares A. Association between diabetic ketoacidosis and thyrotoxicosis. *Acta Diabetol*. 2002;39:235-7.
18. Stenstrom G, Sjostrom L, Smith U. Diabetes mellitus in pheochromocytoma. Fasting blood glucose levels before and after surgery in 60 patients with pheochromocytoma. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1984;106:511-5.
19. Rosenbloom AL, Giordano BP. Chronic overtreatment with insulin in children and adolescents. *Am J Dis Child*. 1977;131:881-5.
20. Witters LA, Ohman JL, Weir GC, Raymond LW, Lowel FC. Insulin antibodies in the pathogenesis of insulin allergy and resistance. *Am J Med*. 1977;63:703-9.
21. Williams G, Pickup JC, Keen H. Massive insulin resistance apparently due to rapid clearance of circulating insulin. *Am J Med*. 1987;82:1247-52.
22. Taylor R, Husband DJ, Marshall SM, Tunbridge WM, Alberti KG. Adipocyte insulin binding and insulin sensitivity in "brittle" diabetes. *Diabetologia*. 1984;27:441-6.
23. Verrotti A, Catino M, De Luca FA, Morgese G, Chiarelli F. Eating disorders in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 1999;36:21-5.
24. Biggs MM, Ramirez Basco M, Patterson G, Raskin P. Insulin withholding for weight control in women with diabetes. *Diabetes Care*. 1994;17:1186-89.
25. Gill GV. The spectrum of brittle diabetes. *J R Soc Med*. 1992;85:259-61.
26. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1994;344:283-7.
27. Tattersall R. Brittle diabetes. *Clin Endocrinol Metab*. 1977;6:403-9.
28. Gill GV. Brittle Diabetes: A report of the first international conference on brittle diabetes. *Diabetic Med*. 1992;9:667-8.

29. Kent LA, Gill GV, Williams G. Mortality and outcome of patients with brittle diabetes and recurrent ketoacidosis. *Lancet*. 1994;344:778-91.
30. Pickup J, Williams G, Johns P, Keen H. Clinical features of brittle diabetic patients unresponsive to optimized subcutaneous insulin therapy (continuous subcutaneous insulin infusion). *Diabetes Care*. 1983;6:279-84.
31. Gill GV, Lucas S, Kent LA. Prevalence and characteristics of brittle diabetes in Britain. *QJM*. 1996;89:839-43.
32. Bradley C. Life events and the control of diabetes mellitus. *J Psychosom Res* 1979;23:159-62.
33. Helz JW, Templeton B. Evidence of the role of psychosocial factors in diabetes mellitus: a review. *Am J Psychiatry*. 1990;147:1275-82.
34. Schade DS, Drumm DA, Duckworth WC and Eaton RP. The etiology of incapacitating, brittle diabetes. *Diabetes Care*. 1985;8:12-20.
35. Tattersall R, Gregory R, Selby C, Kerr D, Heller S. Course of brittle diabetes: 12 year follow-up. *BMJ*. 1991;302:1240-3.
36. DeVries JH, Eskes SA, Snock FJ, Pouwer F, Van Ballegooie E, Spijker AJ et al. Continuous intraperitoneal insulin infusion in patients with "brittle" diabetes: favourable effects on glycaemic control and hospital stay. *Diabet Med*. 2002;19:496-501.