

Parche transdérmico que imita los efectos contrarreguladores inherentes de las células β y las células α para el control de la glucosa en sangre

Demetrio Manuel Roa Perdomo

Notas del autor

Demetrio Manuel Roa Perdomo, Facultad de Ingeniería Mecánica y Eléctrica, Universidad Autónoma de Nuevo León

Esta investigación ha sido financiada por el propio alumno

La correspondencia relacionada con esta investigación debe ser dirigida a Demetrio Roa
Universidad Autónoma de Nuevo León, Pedro de Alba S/N, Niños Héroes, Ciudad Universitaria,
San Nicolás de los Garza, N.L.

Contacto: demetrio.roap@uanl.edu.mx

Introducción

Se le conoce como Diabetes Mellitus a aquella alteración del metabolismo notable por la presencia de exceso de glucosa, también llamado hiperglucemia crónica, este mismo tiende a estar acompañado en menor nivel por la alteración del metabolismo de otras sustancias como los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos, resultando en una insuficiencia para el cuerpo causada por la inhabilidad de este de absorber la glucosa presente en el cuerpo. [1]

A pesar de que se pueden englobar varios tipos de casos específicos, a la vez que distintos entre sí para lo que es básicamente el exceso de glucosa en la sangre, abundan los casos de 2 divisiones de esta patología, siendo estas las llamadas Diabetes Tipo 1 / Diabetes dependiente de Insulina, y la Diabetes Tipo 2 / Diabetes no dependiente de Insulina. [4]

Ambos tipos de diabetes difieren en todo sentido, fuera de dos factores, los nombres similares y los altos niveles de glucosa en la sangre, fuera de esto, lo que respecta a causas, síntomas, e incluso tratamientos llegan a diferir no solo de caso a caso, sino que también de persona a persona, haciendo vital para cualquiera que aspire a tratar esta enfermedad entender que no es solo Diabetes, si no, que esto es un concepto que generaliza varias cosas.

1.- Planteamiento del problema desde el marco de la fisiología.

Como se ha mencionado previamente es importante notar que es lo que queremos tratar, si se ha de tratar una Diabetes, estamos tratando con una Diabetes de Tipo 1 o de Tipo 2, y a su vez, el estado del paciente, el estilo de vida que este lleve, o las distintas necesidades físicas que este tenga son siempre importantes valores al momento de cualquier tipo de tratamiento para cualquier enfermedad. [3]

En el caso de la Diabetes Tipo 1, usualmente por la naturaleza de que el paciente no cuenta con la capacidad natural de generar insulina en el páncreas, y con esto se va la capacidad del cuerpo para que la glucosa penetre en las células para con esta suministrar energía. Este tipo de diabetes culmina con problemas varios que van desde problemas dentales hasta problemas series en el corazón, sin embargo, estas son las que llamara “tentáculos de la bestia”, realmente al tratar la enfermedad, se ha de tratar la falta del a insulina a través se alguna cosa que simule el trabajo de las células beta, o aquellos que simplemente administren la insulina en base a los niveles de glucosa, ya sea de manera manual o automática. [1, 2, 3]

Por otro lado, en lo que respecta a la Diabetes de Tipo 2 es importante notar que al ser este el caso en el que los niveles de glucosa son extremadamente altos, la insulina no se da abasto suficiente para poder absorber a toda esta glucosa, esto llega a ser porque las células no responden normalmente a la insulina, causando que aunque inicialmente se haya tratado de abastecer con la correcta cantidad de insulina, al fallar, el cuerpo deja de suministrarla, haciendo el ya mencionado incremento en los niveles de glucosa. [6]

Para los propósitos de esta investigación se ha seleccionado el enfocarse en el tratamiento de la diabetes tipo 1, por lo fascinante que es el desarrollo de equipo que ayudan a los pacientes que

padecen este trastorno, así como las distintas tecnologías que se ocupan actualmente en el tratamiento del mismo.

2.- Relevancia el problema

Según los datos presentados en 2013 por la Federación Internacional de Diabetes, China, India, Brasil, Rusia y México, son en este orden de mayor a menor los países con el mayor numero de diabéticos, que es claro al ver esta estadística si no la importancia que conlleva el correcto diagnóstico y subsecuente tratamiento de la diabetes. [2]

En estadísticas de 2012 por parte de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, por ejemplo, se han arrojado datos que nos dicen que, en México, 9.17% de los adultos han recibido un diagnóstico de diabetes, y aunque es verdad que estas estadísticas llegan a variar de estado a estado, estando la diferencia entre Chiapas con 5.6% contra el 12.3% del entonces D.F. el ejemplo más claro. [2]

Aunado a lo previamente mencionado, en la misma encuesta se ha visto que de entre el total de gente diagnosticada con diabetes, 46.95% tenían también hipertensión, 54.46% tenía antecedentes familiares con diabetes, y un 4.47% habían sufrido ya de un infarto del corazón. [2]

Estas estadísticas son en si sorprendentes, y se vuelven aun mas sorprendentes si consideramos que este trastorno es prevenible la mayor parte de las veces, y se podría decir que la causa llega a ser la falta de conocimiento, que es hasta cierto punto cierto.

Probemos esto analizando una investigación realizada en Alemania, un país usualmente clasificado a nivel internacional como de primera clase, en este país se realizó una encuesta telefónica a nivel nacional destinada a responder el nivel de conocimiento acerca de la diabetes. El estudio titulado “Conocimiento de la enfermedad y necesidades de información - Diabetes mellitus (2017)” se centró en personas de al menos 18 años. Para el estudio se entrevistó a un total de 2327 personas sin diabetes y 1479 personas con diabetes diagnosticada. [5]

Los resultados demostraron que El 56,7 % de las personas sin diabetes y el 92,8 % de las que tienen diabetes califican su conocimiento sobre la afección como “muy bueno” o “bueno” [5]. Y hay que detenerse a pensar un momento estos resultados, aproximadamente la mitad de la población considera que no sabe “bien” acerca de la diabetes, uno de los trastornos más comunes en el mundo, en un país de “primer mundo”, que deja esto para México.

Dejemos esto de lado, digamos que no es tan malo, bueno analicemos el resultado que nos dice que aproximadamente 7% de las personas con Diabetes en Alemania, no considera saber “bien” sobre la enfermedad que padece, esto es aun mas sorprendente, como se puede sufrir una enfermedad y no saber “bien” lo que se padece.

Con los datos previamente expuestos es obvio ver la importancia en nuestros tiempos no solo de tratar de buscar soluciones que ayuden a pacientes con diabetes mejorar su estilo de vida, si no que es nuestra tarea como miembros del área de la salud, explicar lo que esto conlleva para el

estilo de vida, así como las distintas opciones de tratamiento que existe, ya que estas no se limitan a la mera inyección de insulina.

3.- Descripción del dispositivo

En Julio de 2015 un proyecto de investigación de North Carolina State University y de University of North Carolina apuntó a poder reemplazar en el futuro el uso de las inyecciones de insulina con parches. Esto gracias a que el doctor Zhen Gu, el entonces profesor del Departamento Conjunto de Ingeniería Biomédica de ambas universidades adelantó que el parche se probó con éxito en ratones y otros animales, y cuyos resultados fueron publicados en la revista The National Academy of Sciences. [7 y 8]

Esto fue posible ya que encontraron la manera de incorporar más de 100 microagujas en un parche más pequeño que una moneda de 10 centavos de dólar. Cada microaguja contiene insulina y glucagón, así como enzimas que detectan cuándo cambia el nivel de glucosa en sangre, este dispositivo replicaba la función de las células beta y alfa para activar el dispositivo cuando aumenta la glucosa en sangre y, así, liberar la insulina o en el caso de que bajen mucho los niveles de insulina liberar glucagón rápidamente. [8]

Y a pesar de que se trata de un proyecto, aún en fase experimental, la Universidad de California en Los Ángeles, la Universidad de Carolina del Norte y el MIT, en Abril de 2020, con el liderazgo del doctor Zhen Gu, ahora profesor de Bioingeniería en la Facultad de Ingeniería en la Universidad de California en Los Ángeles, revelaron una revisión del proyecto previamente mencionado, anunciando con esto que se había mostrado su efectividad para el tratamiento de la diabetes Tipo 1 en ratones y cerdos. [7]

4.- Síntesis de los componentes más relevantes del dispositivo.

Lo que se describe a continuación no es nada más que un parche transdérmico que imita los efectos contrarreguladores inherentes de las células β y las células α para el control de la glucosa en sangre.

Esto se busca alcanzar con un parche de administración híbrido sensible a la glucosa para que funcione como un páncreas artificial sintético mediante la administración de insulina y glucagón (variables controladas) en condiciones hiperglucémicas e hipoglucémicas, el parche a describir usa un método de polimerización mediado por una “mascara” para dividir el área del parche una serie de módulos para censar la insulina y otros para el glucagón (sensores). [8]

Esto a través de una llamada “matriz copolimerizada” que en diferentes cantidades contiene la insulina y glucagón ya mencionados (actuadores), y es esta interacción de la insulina y glucagón de la sangre y su interacción con el parche, así como su subsecuente liberación en la sangre, la que mejora la capacidad del parche híbrido para mantener los niveles normales de glucosa en la sangre.

En lo que respecta a la construcción del parche mismo (características y materiales esenciales), es importante notar que se debe de lograr crear lo ya mencionado, la “mascara”, la “matriz copolimerizada”, así como los distintos módulos sensores. [8]

Para el caso de la “matriz copolimerizada”, se usan una serie de agujas cargadas con la insulina y el glucagón, con $\frac{1}{4}$ parte de estas siendo utilizadas para el glucagón, y $\frac{3}{4}$ de estas siendo utilizadas para la insulina [Figura 1], y es a través de la llamada “mascara”, que no es nada más ni nada menos que una serie de microagujas de polivinilpirrolidona que permite realizar el llenado de las agujas de glucagón sin que se llenen las que corresponden a insulina, este llenado de la sección de glucagón se logró gracias a un molde con una mezcla de monómero precargada con glucagón (7 % en peso) de VP, AMH, APBA, fotoiniciador y agente de reticulación, seguido de vacío y fotopolimerización en hielo [Figura 2]. [8]

Posterior a que se solidificaran las agujas cargadas con el glucagón se ha procedido a añadir al molde previamente mencionado una mezcla precargada de insulina (7 % en peso), que contenía los mismos componentes monoméricos, pero en proporciones alteradas, pero aun así sometidas al mismo proceso de vacío y fotopolimerización en hielo [Figura 2]. [8]

Las microagujas tenían una forma de pirámide con un ancho de 300 μm en la base y una altura de 700 μm , se colocaron en una matriz de 30 \times 30. [8]

Para darle al parche una base transparente y flexible, se usó Norland Optical Adhesive 86, un material comercial curable con luz ultravioleta, este encima de las agujas usadas para desmoldar.[8]

Finalmente, y tan solo como mención, se midió la fuerza de fractura de las microagujas de glucagón e insulina y se encontró que era comparable a 0,26 y 0,28 N por aguja, respectivamente, ambas lo suficientemente resistente para la penetración en la piel, que claramente les permite cumplir con la función de censar y liberar en sobre los compuestos. [8]

5.- Principales limitaciones actuales del dispositivo

La desventaja principal del dispositivo original presentado en 2015 era que su tamaño, y consiguiente dependencia en la cantidad de insulina y glucagón que ya llevaba consigo el parche, hacia que la duración de este fuera en extremo corta, tan solo llegando a durar un aproximado de 9 horas.

Incluso en la revisión del proyecto presentada en abril del 2020, la duración de este nuevo prototipo se quedó corto de alcanzar la duración de 1 día, alcanzando 20 horas máximas.

Diciendo con esto que el mayor inconveniente de la propuesta es la necesidad de cambiar el parche cada determinado tiempo para que no se agote la cantidad de insulina o glucagón, sin embargo, como este ya es una cuestión de la cual deben de estar pendientes los usuarios con diabetes tipo 1, se dice que este dispositivo es bueno, sin embargo, tiene un gran potencial de mejoramiento en esta área.

Aunado a esto el proceso de llenado, es nulo para las habilidades de un usuario promedio, haciendo que la única opción viable es tener que comprar uno nuevo, lo cual probablemente no es muy viable dado la etapa de desarrollo en la que se encuentra el dispositivo, añadido a esto está claro que, al ser un dispositivo en constante contacto con la sangre, no va a ser muy agradable para varios usuarios el tener que estar reutilizando un mismo parche incluso si se pudiera recargar de manera fácil.

6.- Conclusiones y comentarios personales.

El mecanismo propuesto por este parche es tan útil, que se puede utilizar en la administración de distintas sustancias para el tratamiento terapéutico personalizado por la administración precisa que permite este. Sin embargo, son las desventajas previamente mencionadas las que evitan la estandarización actual de estos por los usuarios, haciendo que actualmente se opte por el uso de dispositivos varios para la medición y administración de la insulina.

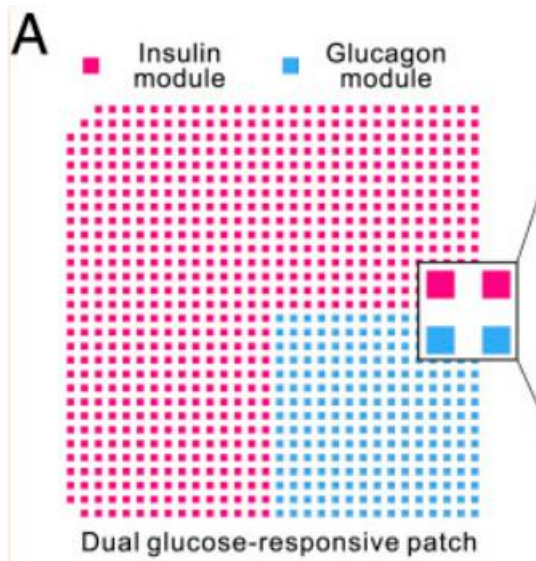
Pero se considera que el que este parche ayude a mantener niveles más estables de glucosa naturalmente sin la necesidad de que el paciente deba estar pendiente de los niveles de glucosa, hacen que este dispositivo tenga un claro lugar en el mercado actual y a futuro, especialmente si se logra mejorar el mismo un poco más.

En lo personal he encontrado este dispositivo fascinante y muy revolucionario considerando que no ocupa ningún tipo de sensor o bomba eléctrica, esto combinado con su pequeño tamaño lo hace un dispositivo que ciertamente considero inevitablemente se implementará en un futuro por la versatilidad que presenta.

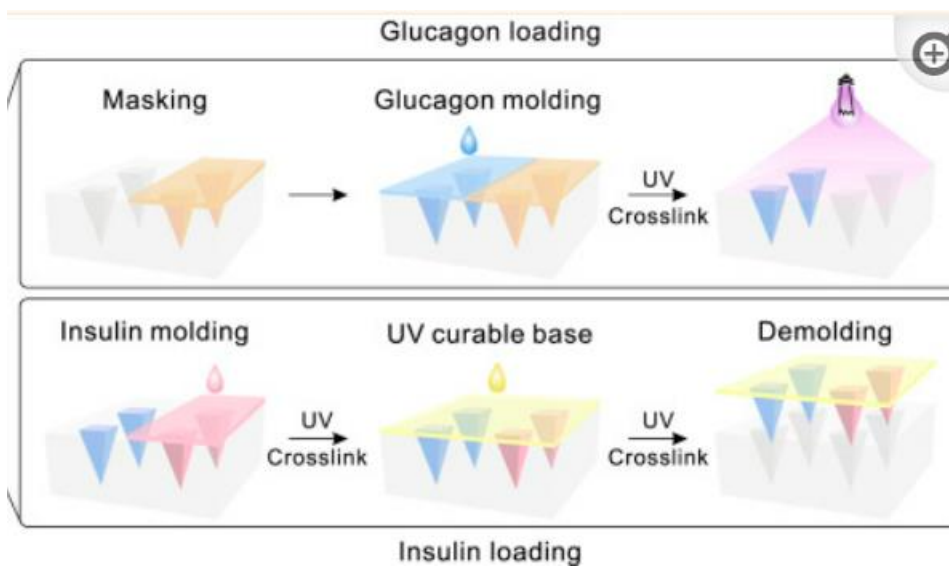
7.- Referencias

- [1] Conget, I. (2002). Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Revista Española de Cardiología*, 55(5), 528–535. [https://doi.org/10.1016/s0300-8932\(02\)76646-3](https://doi.org/10.1016/s0300-8932(02)76646-3)
- [2] Hernández-Ávila, M., Gutiérrez, J. P., & Reynoso-Noverón, N. (2013). Diabetes mellitus en México: El estado de la epidemia. *Salud pública de México*, 55, s129-s136.
- [3] Nakrani MN, Wineland RH, Anjum F. Physiology, Glucose Metabolism. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560599/>
- [4] National Diabetes Data Group (US), National Institute of Diabetes, & Kidney Diseases (US). (1995). Diabetes in America (No. 95). National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- [5] Paprott, R., Heidemann, C., Stühmann, L. M., Baumert, J., Du, Y., Hansen, S., Zeisler, M. L., Lemcke, J., Beyhl, S., Kuhnert, R., Schmidt, C., Gabrys, L., Teti, A., Ziese, T., Schmich, P., Gellert, P., Zahn, D., & Scheidt-Nave, C. (2018). First results from the study 'Disease knowledge and information needs - Diabetes mellitus (2017)'. *Journal of health monitoring*, 3(Suppl 3), 22–60. <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2018-064>
- [6] Vijayakumar, T. M., Jayram, J., Meghana Cheekireddy, V., Himaja, D., Dharma Teja, Y., & Narayanasamy, D. (2017). Safety, Efficacy, and Bioavailability of Fixed-Dose Combinations in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Updated Review. *Current Therapeutic Research*, 84, 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2017.01.005>
- [7] Wang, J., Yu, J., Zhang, Y., Zhang, X., Kahkoska, A. R., Chen, G., Wang, Z., Sun, W., Cai, L., Chen, Z., Qian, C., Shen, Q., Khademhosseini, A., Buse, J. B., & Gu, Z. (2019). Charge-switchable polymeric complex for glucose-responsive insulin delivery in mice and pigs. *Science advances*, 5(7), eaaw4357. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw4357>
- [8] Wang, Z., Wang, J., Li, H., Yu, J., Chen, G., Kahkoska, A. R., Wu, V., Zeng, Y., Wen, D., Miedema, J. R., Buse, J. B., & Gu, Z. (2020). Dual self-regulated delivery of insulin and glucagon by a hybrid patch. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(47), 29512–29517. <https://doi.org/10.1073/pnas.2011099117>

8.- Anexos y Figuras



[Figura 1]



[Figura 2]

Ambas imágenes extraídas de: Wang, J., Yu, J., Zhang, Y., Zhang, X., Kahkoska, A. R., Chen, G., Wang, Z., Sun, W., Cai, L., Chen, Z., Qian, C., Shen, Q., Khademhosseini, A., Buse, J. B., & Gu, Z. (2019). Charge-switchable polymeric complex for glucose-responsive insulin delivery in mice and pigs. *Science advances*, 5(7), eaaw4357. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw4357>