

52
292



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**REVISION BIBLIOGRAFICA DE LOS ASPECTOS
TERAPEUTICOS DEL PACIENTE DIABETICO.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGICA
P R E S E N T A
MIREYA REYES MONTOYA

ASESOR: Q.F.B MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodriguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:
Revisión Bibliográfica de los Aspectos Terapéuticos del Paciente Diabético.

que presenta la pasante: Mireya Reyes Montoya
con número de cuenta: 8754057-1 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .
"POR NI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 14 de Septiembre de 1994

PRESIDENTE J. P. B. Maricela Noé Martínez
VOCAL M. en C. Luisa Martínez Aguilar
SECRETARIO J. P. B. Ma. Eugenia R. Botada Galarraga
PRIMER SUPLENTE M. en C. Francisco López Mejía
SEGUNDO SUPLENTE J. P. B. Lidia Ranrel Trujano

DEDICO LA PRESENTE TESIS

A LA UNAM

Por haberme permitido ser parte de la Máxima Casa de Estudios y por todo el apoyo que me brindó durante mi formación como profesionista.

A LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN.

Por la enseñanza y conocimientos recibidos que me ayudaron a forjarme.

A MIS PROFESORES

Q.F.B. Ma. Eugenia R. Posada Galarza y sinodales por el apoyo y la guía incondicional en la elaboración de la presente tesis.

A MIS PADRES

Sr. Gabino Reyes Calderón y Sra. Catalina Montoya, por haberme dado la vida y hacer de mí una persona capaz de lograr mis propias metas, dándome confianza, cariño y comprensión, los AMO, y sin Ustedes todo esto no hubiera sido posible.

A MIS HERMANOS

José Angel, Fabiola y Tania, por haberme dado apoyo y comprensión y que la presente sirva de ejemplo para que Ustedes también logren lo que se propongan en la vida.

A MIS TIOS, ABUELOS Y DEMAS FAMILIARES

Por que también forman parte de mi anhelo de superacion.

A MIS AMIGOS

Rocio, Isabel, Alejandro, Veronica, Graciela y Monica, por su amistad, cariño y todo lo que me dieron.

A todas las personas que de alguna forma contribuyeron a la elaboración de esta tesis....GRACIAS.

Y por último gracias a aquellos que ya no están, pero que su confianza, amistad y amor me ayudaron a seguir adelante..

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS ASPECTOS TERAPÉUTICOS DEL
PACIENTE DIABÉTICO.**

INDICE

0. RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCION.....	4
2. OBJETIVO.....	6
3. GENERALIDADES.....	7
3.1 Aspectos generales de la diabetes.....	7
3.2 Definición.....	7
3.3 Clasificación.....	8
a) Diabetes Mellitus: Insulino-Dependiente.....	8
b) Diabetes Mellitu No Insulino-Dependiente.....	9
3.4 Etiologías.....	9
3.4.1 Factores de riesgo.....	10
3.5 Descripción de la fisiología normal y del paciente diabético.....	10
4. MANEJO TERAPÉUTICO DEL PACIENTE DIABÉTICO.....	15
4.1 Dieta.....	16
4.1.1 Puntos básicos para la elaboración de una dieta para el paciente diabético.....	18
a) Número de calorías.....	20
b) Proporción de sustratos.....	21
c) Distribución de la dieta.....	21
4.1.2 Método de intercambios para planear la dieta del diabético.....	24
4.2 Ejercicio Físico.....	27
4.3 Farmacológico.....	30
4.3.1 Insulina.....	31
a) Farmacocinética.....	32

b)	Farmacodinamia. (Mecanismo de acción)	35
c)	Indicaciones y posología	38
d)	Contraindicaciones	45
e)	Reacciones adversas	45
f)	Interacciones Farmacológicas	49
g)	Reacciones Tóxicas (Sobredosis)	63
4.3.2	Hipoglucemiantes Orales	54
4.3.2.1	Sulfonilureas	56
a)	Farmacocinética	57
b)	Farmacodinamia. (Mecanismo de acción)	60
c)	Indicaciones y posología	61
d)	Contraindicaciones	64
e)	Reacciones adversas	65
f)	Interacciones Farmacológicas	66
4.3.2.2	Biguanidas	71
a)	Farmacocinética	72
b)	Farmacodinamia. (Mecanismo de acción)	72
c)	Indicaciones y posología	73
d)	Contraindicaciones	74
e)	Reacciones adversas	74
f)	Interacciones Farmacológicas	75
4.4	Ultimos avances en el tratamiento del paciente diabético	75
4.4.1	Páncreas endocrino artificial	75
4.4.2	Páncreas artificial externo	76
4.4.3	Transplantación Pancreática	77
5.	PRINCIPALES COMPLICACIONES EN EL PACIENTE DIABETICO	78
5.1	Retinopatía	80
5.1.1	Tratamiento de la Retinopatía diabética	82
5.1.2	Otras complicaciones oculares de la Diabetes Mellitus	83
5.2	Nefropatía	83
5.2.1	Características Clínicas de la nefropatía diabética	85
5.2.2	Tratamiento	86
5.2.3	Otras complicaciones renales asociadas	87
5.3	Neuropatía	87
5.3.1	Mecanismo de la Neuropatía	87
5.3.2	Clasificación	88
5.3.3	Tratamiento	89

5.4 Arteriosclerosis.....	90
5.4.1 Tratamiento de la enfermedad arterial.....	91
5.5 Pie diabético.....	92
5.5.1 Tratamiento.....	93
6. FARMACOS CUYA INTERACCION FARMACOLOGICA O REACCION ADVERSA PRODUCEN HIPERGLUCEMIA.....	95
7. FARMACOS CUYA INTERACCION FARMACOLOGICA O REACCION ADVERSA PRODUCEN HIPOGLUCEMIA.....	103
8. MANEJO DEL PACIENTE SEGUN LAS COMPLICACIONES QUE PRESENTA.....	118
8.1 Hipertensión.....	118
8.1.1 Tratamiento.....	118
8.2 Embarazo.....	121
8.2.1 Tratamiento.....	124
a) Dieta.....	125
b) Insulinoterapia.....	126
8.2.2 Actitud en el parto.....	126
8.2.3 El recién nacido de la madre diabética.....	127
8.3 Obesidad.....	128
8.4 Enfermedades Intercurrentes.....	129
8.5 Intervenciones quirúrgicas.....	131
8.6 Extracciones dentarias.....	132
8.7 Trabajo.....	133
9. CONCLUSIONES.....	135
10. BIBLIOGRAFIA.....	136
11. APENDICE.....	149

FIGURAS.

3.1. Regulación en conjunto de la glucosa.....	11
4.1 Biotransformación de la insulina.....	34
4.2 Mecanismo de acción de la insulina.	37
5.1 Comparación del metabolismo normal de la glucosa y el efecto que eventualmente termina en cataratas.....	81

CUADROS.

4.1 Estrategias dietéticas para los dos tipos principales de diabetes.....	19
4.2 Beneficios del ejercicio en el paciente diabético.....	28
4.3 Riesgos del ejercicio para pacientes con diabetes.....	29
4.4 Tipos de insulinas disponibles.....	42
4.5 Interacciones Farmacológicas.....	50
4.6 Tipos de Sulfonilureas.....	55
4.7 Biotransformación de las sulfonilureas.....	58
4.8 Posología de las sulfonilureas.....	64
4.9 Interacciones Farmacológicas.....	67
4.10 Biotransformación de la ferformina.....	72
4.11 Posología de las biguanidas.....	73
5.1 Complicaciones crónicas en Diabetes Mellitus.....	79
4.2 Anatomía de la patología de la Nefropatía Diabética.....	84
4.3 Manifestaciones Clínicas de la Neuropatía.....	
8.1 Hiperglucemia en el embarazo.....	122
8.2 Hormonas hiperglucemiantes durante el embarazo.....	123

GRAFICAS.

4.1 Acción de las insulinas.....	41
----------------------------------	----

O.RESUMEN

La diabetes mellitus constituye en los países industrializados uno de los padecimientos más frecuentes después de las afecciones cardiovasculares y el cáncer. Su trascendencia social deriva de la frecuencia con que la enfermedad aparece, también de las complicaciones que comporta, de su carácter vitalicio y de los gastos directos e indirectos que la enfermedad genera. (Vaquero P. M. et al., 1990)

Aunque estudios epidemiológicos indican que los diabéticos abundan en todo el mundo, sin embargo en los países en vías de desarrollo la información sobre las características de las personas, la enfermedad y su manejo suelen ser escasos. A nivel general se conoce que hay un aumento en su prevalencia y que ocupa los primeros lugares como causa de muerte. (García de Alba J., 1989)

La aplicación de la biología molecular a problemas como la diabetes mellitus a contribuido relevantemente para descubrir los defectos moleculares fundamentales de un problema como es la hiperglucemia. (I. Bell Graeme., 1991)

Basicamente se puede decir que la diabetes mellitus es un síndrome que manifiesta un trastorno metabólico que cursa con hiperglucemia, la que a su vez es consecuencia de una deficiencia en la secreción de insulina o de un trastorno en el efecto biológico de la misma. En la actualidad, se considera que el término tradicional de diabetes mellitus no se refiere en realidad a una sola enfermedad, sino a una familia de síndromes que tiene como común denominador la hiperglucemia y el trastorno metabólico. (Zárate Treviño A., 1989).

Como consecuencia del déficit insulínico la glucosa de la sangre no penetra dentro de la célula. Esto tiene un doble

efecto, por encima de los niveles normales (hiperglucemia) y, llegado a un cierto dintel, es eliminado por el riñón (glucosuria) junto con una gran cantidad de agua (poliuria), debido a la gran capacidad osmótica que tiene la glucosa. Como consecuencia de esta pérdida de agua y glucosa por el riñón, se produce la sensación imperiosa de ingerir agua (polidipsia) y de comer (polifagia).

En segundo efecto derivado de la falta de penetración celular de la glucosa, es la necesidad de aportar un combustible alternativo para la célula. Así se pone en marcha un proceso de lipólisis en las células adiposas, con hidrólisis de triglicéridos, que se desdoblan en glicerol y ácidos grasos no esterificados (NEFA). Estos últimos pasan a la sangre vehiculados por la albúmina y son captados por el hígado, que los transforma en ácidos acetacético y betahidroxibutírico, los cuales pasan de nuevo a la sangre. Por un carácter de elementos ácidos, se pondrán en marcha los mecanismos de compensación o sistemas tampón (bicarbonato sodico), en un intento de neutralizarlos. Así los cuerpos cetónicos son eliminados por la orina (cetonuria), asociándose posteriormente pérdida de Na por el riñón. El CO_2 lo hace a través de la respiración. (hipernea).

Cuando los mecanismos de compensación son sobrepasados aparece un cuadro de acidosis (pH o reserva alcalina bajas), que junto con el trastorno hidroelectrolítico y osmótico (elevación de glucosa y urea) puede ser responsable de la descompensación metabólica máxima del diabético. (coma hiperglucémico cetoacidótico o coma diabético).

También y como consecuencia del trastorno hidroelectrolítico y metabólico, se instaura un cuadro de astenia y adelgazamiento, que completan la sintomatología cardinal de la diabetes mellitus. El resto de la sintomatología viene derivada de la aparición de complicaciones micro o macroangiopáticas. (Moncada Lorenzo. E, 1984).

En la mayoría de los casos los pacientes requieren para su control, de un tratamiento terapéutico en el cual forman una parte muy importante la insulina e hipoglucemiantes orales, los que son auxiliares y no sustituyen a la dieta ni a el ejercicio. (Zárate Treviño).

Aunque no debemos olvidar que la evolución de la biotecnología a aportado importantes avances en el tratamiento de la diabetes durante los últimos años. (Raskin P., and Clements R.S., 1991)

Por otro lado debemos considerar que existen diversos factores que contribuyen a que la terapia de la diabetes sea algo más que el remplazo de una hormona deficiente, como son el hecho de que la vida media de la insulina es corta, el intrincado control de la secreción de insulina por factores neurales, endocrinos y paracrinos, además de que la institución de la terapia insulínica requiere disciplina para cumplir el régimen terapéutico, ya que el control de la hipoglucemia implica por lo menos ciertos inconvenientes para el paciente. (Dupré J., 1983)

Además es importante tomar en cuenta que el paciente diabético puede requerir de la administración de otros medicamentos que pueden interaccionar con los fármacos hipoglucemiantes provocando un incremento o disminución de la acción farmacológica de estos últimos, lo que podría desembocar en una hipoglucemia marcada o incluso en el coma franco.

Todo esto nos lleva a comprender el papel tan importante que puede desempeñar el Químico Farmacéutico Biólogo, ya que conjuntamente con el cuerpo médico pueden buscar las mejores alternativas del tratamiento terapéutico para cada paciente.

I. INTRODUCCION:

La historia de la diabetes se remonta a muchos siglos. Fue descrita en el papiro de Ebers y los escritos de Hipócrates, Galeno y Celso. (Scherer Jeanne C., 1985). La palabra diabetes se deriva de la palabra griega *diabeinein* que significa < paso por un sifón o atravesar > debido a la copiosa producción de orina en individuos con esta afección (Wingard B. et al., 1991. Farias M.G., 1988) y sacarina que proviene del vocablo latino *saccharum* que significa azúcar (también se denomina *mellitus* palabra que procede del vocablo latino que significa <miel>). Así pues, los dos síntomas típicos volumen abundante (poliuria) y glucosa en la orina (glucosuria), dieron nombre a esta enfermedad. (Anderson Linnea., et al., 1988).

La diabetes es un trastorno del metabolismo en el que participan muchos sistemas fisiológicos, además del encargado del metabolismo de la glucosa. (Olson O. Charles., 1985). En donde la hiperglucemia y frecuentemente la glucosuria, con alteraciones importantes del metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas, nos llevan a la aparición de las llamadas secuelas patológicas tardías sobre los sistemas cardiovascular, renal, y nervioso, explicables por la micro y macroangiopatías propias del padecimiento , lo cual, es una de sus características. (Llamas Roberto., 1981). Por otro lado es innegable que las complicaciones a largo plazo de la diabetes tienen una profunda repercusión económica, psicológica y social. Aunque no se puede negar que con los últimos adelantos en la investigación médica, se ha permitido una mayor sobrevida de los diabéticos, pero también ha traído en paralelo el desarrollo de todas las complicaciones de la diabetes y una población cada vez mayor de diabéticos.

Aunque no se conocen con profundidad los mecanismos fisiopatogénicos de estas complicaciones, se han acumulado datos clínicos y experimentales que indican que la hiperglucemia es el principal factor que contribuye a estas complicaciones, por lo que, es de subrayar que un control adecuado de la glucemia, la educación del paciente y la labor de los profesionistas de la salud son esenciales para el bienestar a corto y largo plazo del diabético. (Zárata Treviño A., 1989)

Por lo que, através de la presente revisión bibliográfica se pretende fomentar de alguna forma la participación activa del Q.F.B. dentro de los regimenes terapéuticos de un grupo de pacientes tan importante como es el de los diabéticos, es decir, se pretende fomentar la relación Cuerpo Médico-Químico Farmacéutico Biólogo, para que de manera conjunta busquen las mejores alternativas para el tratamiento terapéutico, resaltando la importancia de dicho hecho, lo cual, representa mayor eficacia y seguridad para los pacientes y a su vez, evita posibles complicaciones o resultados nulos, debidos a una prescripción errónea en la terapia medicamentosa. Así pues, uno de los motivos que nos hace realizar el presente trabajo es el hecho de que actualmente la diabetes es un problema de salud pública muy importante. Aunque no se puede negar que el tratamiento insulínico y las sulfonilureas han aumentado mucho la vida probable del paciente diabético.

2. OBJETIVO

Llevar a cabo la Revisión Bibliográfica de los aspectos más importantes del manejo terapéutico del paciente diabético.

3. GENERALIDADES

3.1 ASPECTOS GENERALES DE LA DIABETES.

En una persona normal la concentración de azúcar en la sangre debe estar dentro del rango de 70 a 120 mg/100 ml (3.9 - 6.7 mmol/L) (Rodwell Williams Sue., 1989). Esta cifra de glucemia relativamente constante es posible gracias a un preciso balance entre la glucosa que entra y la que sale de la sangre.

Para evitar un ascenso continuo por encima de los 120 mg son necesarias diversas rutas para el consumo de glucosa:

- 1.- Conversión en glucógeno para ser almacenado en el hígado (Glucogénesis).
- 2.- Conversión en grasa (lipogénesis) y almacenaje en el tejido adiposo.
- 3.- Conversión a glucógeno muscular.
- 4.- Oxidación celular para la producción de Energía.

3.2 DEFINICION.

La diabetes mellitus es un síndrome que manifiesta un trastorno metabólico que cursa con hiperglucemia, la que a su vez es consecuencia de una deficiencia en la secreción de insulina o de un trastorno en el efecto biológico de la misma. En la actualidad, se considera que el término tradicional de diabetes mellitus no se refiere en realidad a una sola enfermedad, sino a una familia de síndromes que tiene como común denominador la hiperglucemia y el trastorno metabólico. (Zarate Treviño A., 1989).

El defecto básico parece ser una falta absoluta o relativa de insulina o una disminución de sus receptores en la membrana de las células blanco, que conduce a anomalías en el metabolismo de carbohidratos (glucosa) y también en el de

proteínas y grasas. (Anderson L., et al, 1988)

Siendo algunos de los síntomas comunes al inicio de la diabetes los que mencionamos a continuación:

- Poliuria.
- Polidipsia.
- Polifagia.
- Pérdida rápida de peso.
- Historia obstétrica adversa.
- Cansancio inespecífico de miembros inferiores.
- Vulvovaginitis y balanoprepucitis.
- Infecciones en piel.
- Hipoglucemia reactiva postprandial.
- Datos de complicaciones neuríticas o vasculares.
- Asintomático (descubiertos accidentalmente)C Flores Lozano., 1990)
- Astenia y Adinamia.
- Visión borrosa.
- Prurito genital.
- Coma diabético.

3.3 CLASIFICACION.

En recientes años ha habido mucha confusión concerniente a la nomenclatura de la diabetes.

Son pacientes diabéticos desde el punto de vista analítico que presentan una glucemia en ayunas igual o superior a 140 mg/100 y a las dos horas de la sobrecarga oral de glucosa tienen una cifra igual o superior a 200 mg/100 ml. Pero dentro de estos pacientes se pueden separar en dos grupos con características propias que los diferencian:

- * Diabetes Mellitus Insulinopendiente (DMID) o Tipo I.
- * Diabetes Mellitus No Insulinopendiente (DMNID) o Tipo II.

A) DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDIENTE.

En la DMID las células pancreáticas son destruidas por un proceso inmune lo cual ocurre en un período prolongado. Durante este tiempo el paciente es completamente asintomático y euglicémico. (Palmer P.Jerry.,1991).

Desde el punto de vista clínico sus síntomas suelen debutar de modo agudo o subagudo; su páncreas es incapaz de producir insulina y dependen de por vida de la administración de la misma, so pena de caer inmediatamente en cetoacidosis a la que son propensos.

La edad de aparición, aunque es preferentemente infanto-juvenil no es exclusiva de esta edad, ya que puede aparecer en otros momentos de la vida.

B) DIABETES MELLITUS NO INSULINO-DEPENDIENTE.

Representa la clásica diabetes de la madurez con tendencia a la obesidad, que responde bien a la dieta y/o antidiabéticos orales aun cuando en ciertas circunstancias pueden necesitar insulina, pero que no tienen propensión a presentar cetosis. Los niveles de insulina endógena suelen ser aceptables.

Dado que alrededor del 80 - 90 % de los pacientes son obesos la disminución del peso se acompaña de una mejoría en la tolerancia a la glucosa.

Tradicionalmente se le ha considerado como una diabetes de comienzo tardío, pero su aparición puede tener lugar en edad infanto-juvenil (diabetes tipo MODY), cuyos portadores son niños o jóvenes que pueden compensarse sin insulínoterapia.

3.4 ETIOLOGIAS.

La etiología de la Diabetes Mellitus (DM) es múltiple. El papel etiológico de los factores de riesgo es importante, aunque no todos son aceptados, pues no necesariamente son la causa de la enfermedad, sino quizá solamente en aquellos sujetos genéticamente susceptibles y solo propician directa o

indirectamente su aparición. Los factores de riesgo pueden ser los que listamos a continuación:

3.4.1 FACTORES DE RIESGO.

- Obesidad.
- Herencia.
- Defecto o daño de las células beta.
- Endocrinopatías o administración de hormonas diabéticas.
- Alteración de receptores de la insulina.
- Factores de autoinmunidad y sistema HLA.
- Edad.
- Embarazo.
- Anticonceptivos hormonales.
- Fármacos con efecto hiperglucemiante. (Diazóxido de sodio, corticoesteroides, difenilhidantoína, carbonato de litio, L-asparaginasa, hidrociorotiazida, fenotiazinas, cafeína, aminas simpaticomiméticas, etc.).
- Condición económica y medio ambiente.
- Stress. (Ya que se eleva la hormona del crecimiento, glucagon, cortisol y catecolaminas).
- Enfermedades severas.
- Infecciones virales (Influenza, parotiditis o rubeola)
- Susceptibilidad racial.
- Otras enfermedades.

Sin duda alguna son muchos los factores de riesgo, por lo que, se han propuesto muchas teorías para intentar desentrañar la etiología de este proceso.

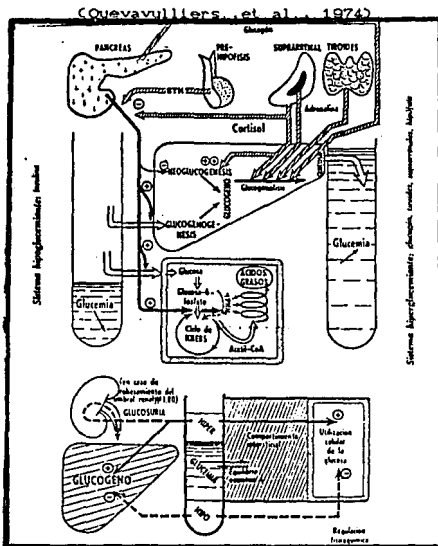
3.5 DESCRIPCIÓN DE LA FISIOLÓGIA NORMAL Y DEL PACIENTE

DIABÉTICO.

La regulación de la glucosa en sangre es un proceso complejo que integran los mecanismos hormonales y neurales del sistema nervioso central, el páncreas y el sistema nervioso autónomo. (Clark G. Wesley., 1990). Por eso se

dice que para mantener el equilibrio deben existir un sistema hipoglucemiante (insulina) y un sistema hiperglucemiante, (glucagón, tiroides, suprarrenales, hipófisis) como podemos ver en la figura 3.1.

Fig. 3.1 Regulación en conjunto de la glucosa.



La glucosa y los ácidos grasos libres son las fuentes primarias e inmediatas de energía para el cuerpo. La concentración de glucosa sanguínea es el reflejo incompleto de una parte del metabolismo de la glucosa, que es el principal carburante celular. Más exactamente, la glucemia es la resultante, de los diversos movimientos de la glucosa: aporte sanguíneo, penetración celular, consumo,

almacenamiento.

Sólo hay dos fuentes principales de glucosa para la sangre: exógena, o sea la ingestión de carbohidratos dietéticos y endógena o sea la constituida por gluconeogénesis hepática y renal y por desintegración de sus reservas hepáticas de glucógeno. La diabetes mellitus es un trastorno metabólico en el cual el metabolismo de los carbohidratos está disminuido mientras está aumentado el de proteínas y lípidos.

Si la glucosa dietética (400 gr de hidratos de carbono en 24 horas), además de la glucosa movilizada de las reservas corporales, no es utilizada eficazmente se acumula en la sangre dando la hiperglucemia.

Una vez que la glucosa se encuentra a nivel sanguíneo ésta puede seguir dos vías:

- Utilización inmediata por oxidación celular.
- Almacenamiento en dos formas: glucógeno (esencialmente muscular y hepático) y lípidos.

Sea cual fuere el destino de la glucosa, el consumo por la célula es del orden de 250 mg/kg/hora en condiciones basales.

Como mencionamos anteriormente existen ciertos FACTORES ENDOCRINOS los cuales se encargan de mantener la glucemia por medio de un mecanismo de retroalimentación o de feedback, donde hay una relación en la circulación plasmática de glucosa y las hormonas pancreáticas de los Islotes, insulina y glucagón en el individuo sano.

En el diabético la formación de glucógeno en el hígado y en el músculo está disminuida, así como el consumo de glucosa por los tejidos y su conversión en grasa; además existe un aumento de formación de glucosa a partir de glucógeno hepático o sea la glucogenólisis y de las proteínas o sea gluconeogénesis; (Litter Manuel.. 1980) lo que con lleva a que la glucosa sea almacenada en la sangre causando la

hiperglucemia. (Rodwell Williams Sue. . 1987).

Hasta ahora hemos hablado de la insulina como parte del sistema hipoglucemiante, por lo que procederemos a mencionar las hormonas que intervienen en el sistema hiperglucemiante. Comenzaremos viendo el papel de la STH (Hormona del crecimiento) la cual posee la función hiperglucemiante, lo que parece es debido a que es un antagonista de la insulina. Sin embargo, no es propiamente la STH, sino un factor plasmático activado por la STH. Sea lo que fuere la STH parece oponerse, a la vez, al transporte de la glucosa a través de la membrana celular y a su fosforilación.

Por otra parte las hormonas de la corteza suprarrenal tienen importancia especial en la regulación del metabolismo de los carbohidratos.

Los GLUCOCORTICOIDES son las hormonas que presentan mayor importancia para el metabolismo de los carbohidratos, ya que somete a su influencia la formación de glucogeno hepático y, sobre todo, la gluconeogénesis a partir de las proteínas (y probablemente también partiendo de las grasas), además aumenta la absorción intestinal de la glucosa.

La ADRENALINA es una hormona de la médula suprarrenal, la cual aumenta la gluconeogenesis en el hígado y músculo, así como inhibiendo el transporte de glucosa a través de la membrana celular. Pero en general, no participa en la regulación de la glucemia, ya que solo es liberada en casos de sobrecarga excepcionales < stress>.

El GLUCAGON es una hormona la cual su secreción esta determinada por la hipoglucemia y reduce: un hipermetabolismo proteico, que favorece la neogluconeogénesis y un aumento de la lipólisis.

Por último las HORMONAS TIROIDEAS son hiperglucemiantes por un mecanismo discutido lo cual parece consistir en un

aumento en la absorción intestinal de la glucosa además de inhibir la acción de la insulina por medio de la glucogénesis hepática y estimulando el sistema simpático.

Como mencionamos anteriormente también el SISTEMA NERVIOSOS AUTONOMO interviene en la regulación de la glucosa donde la estimulación parasimpática por vía del nervio vago aumenta la liberación de insulina, mientras que la estimulación simpática por vía del nervio esplénico inhibe de modo sistemático la liberación de insulina. Este efecto se ejerce a través de interacciones con receptores α de las catecolaminas circulantes que dominan en circunstancias comunes.

La administración de fentolamina, un agente bloqueante α adrenérgico, aumenta la liberación de insulina, sugiriendo que hay un efecto tónico supresor del sistema nervioso simpático que opera de modo continuo. (West B.J. 1984)

Como hemos visto hasta ahora la regulación de la glucosa en sangre es un proceso complejo lo que hace más difícil el tratamiento terapéutico del paciente diabético.

4. MANEJO TERAPEUTICO DEL PACIENTE DIABETICO.

Si bien todavía no está solucionado por completo el problema de la diabetes, actualmente se puede compensar a la gran mayoría de los enfermos. De todas formas los fracasos no son raros, en especial en las diabetes inestables o insulinoresistentes, siendo los responsables los errores terapéuticos. (Klotz Boris ., 1971).

Existe profunda controversia entre los profesionales de la salud respecto al mejor método para tratar la diabetes mellitus. Los desacuerdos se centran en el control de los niveles glucémicos. Un grupo de médicos conservadores piensan que los niveles glucémicos superiores a los normales, a los que se debe la presencia de glucosa en la orina, permiten que aparezcan las graves enfermedades vasculares del diabético. Por eso, la dieta y la administración de insulina o de hipoglucemiantes por vía bucal se regulan con sumo cuidado, para que la glucosa sanguínea no rebase los límites normales, sin presentarse episodios de hipoglucemia. A este tratamiento se le conoce como REGULACION QUIMICA; se realiza por medio de una dieta ponderada, haciendo repetidas pruebas de orina en el curso del día y modificaciones frecuentes de la dosis de insulina o agentes bucales.

Basándose en los datos que se tengan, un grupo de médicos no restrictivos piensa que una regulación más rigurosa no retarda el principio de la enfermedad vascular. Tratan a sus pacientes con insulina si es preciso y con una dieta liberal mientras no aparezcan otros síntomas de diabetes además de la glucosuria, sin cetonuria ni pérdida ponderal. Los que propugnan este método terapéutico afirman que el individuo vive una vida satisfactoria y normal. A este régimen se le nombra METODO CLINICO DE REGULACION; al paciente se le impone una dieta no medida o <<libre>>; restringiendo sólo el azúcar y los alimentos que lo contienen en abundancia.

Un tercer grupo, al que pertenecen la mayoría de los médicos que atienden a diabéticos, ha adoptado un procedimiento intermedio. Su plan terapéutico no es tan riguroso como el método químico ni tan liberal como el clínico. Aplican el método de intercambios en la dieta, método algo liberal pero bastante exacto que se funda en medidas caseras normales. (Anderson Linnea., et al.1988). Del cual hablaremos más adelante.

Cada día se incrementan más las evidencias que muestran que un control metabólico adecuado en Diabetes Mellitus retrasa y reduce la severidad e incidencia de complicaciones microvasculares de la diabetes, pero también se ha visto que el control es muy difícil, ya que existe una compleja interacción entre variables como pueden ser: patológicas, fisiológicas, psicológicas, familiares sociales, etc.(Tan Siok-Hoon.,1988),y se ha visto que aún con análisis regulares de orina, asegurar que el efecto metabólico esta bien controlado todo el tiempo es imposible aún con los diferentes tipos de insulinas e hipoglucemiantes bucales que son muy buenos pero no son ideales. (Thomson A. John.,1984).

Cualquiera que sea el método terapéutico, la dieta constituye parte integral del mismo. El tratamiento aceptado convencionalmente es entonces la dieta, ejercicio, insulina, hipoglucemiantes orales, además de la educación y rehabilitación. (Fernando E. R. 1989).

4.1 DIETA

Los tipos más leves de diabetes pueden controlarse con el manejo dietético solo. Sin embargo, esto puede hacerse únicamente si el enfermo secreta suficiente insulina. (Kerschner L. Velma., 1984) Ya que en los últimos años se ha visto que algunos pacientes con DMND pueden ser

controlados con medidas dietéticas, en particular si se corrige la obesidad. (Clark G. Wesley, 1990). Ya que en la actualidad se ha visto que la obesidad principalmente de tipo abdominal aumenta la insulinemia debido a que el tejido adiposo abdominal es hipermetabólico y, por lo tanto, produce gran cantidad de Ácidos Grasos Libres (AGL) que pasan directamente por el sistema de la vena porta. El flujo aumentado de AGL hacia el hígado baja la extracción hepática de la insulina y la sensibilidad por la misma hormona, apareciendo así insulinoresistencia e hiperinsulinemia. (Zurro Hernández J. 1991)

OBJETIVOS DE LA DIETA PARA LOS DIABETICOS

- a) Ayudar a normalizar el metabolismo de los carbohidratos.
- b) Proporcionar cantidades suficientes de todos los nutrimentos: carbohidratos, grasa, proteínas, vitaminas y minerales.
- c) Conservar los niveles sanguíneos de lípidos dentro de los límites normales.
- d) Ser fácilmente aceptables y proporcionar alimentos semejantes a los del resto de la familia.
- e) Normalizar el peso corporal.

-Los pacientes diabéticos deben perder peso. Esto es de extrema importancia ya se trate de una persona adulta o de un niño

-Los adultos con peso normal deben mantenerlo así y conservar su potencia de energía.

-Los niños diabéticos deben consumir suficiente energía para que su nutrición sea adecuada y para que su aumento de peso y crecimiento sean normales.

f) Mejorar la sensación de bienestar del paciente.

g) Permitir una actividad normal.

h) Satisfacer las normas religiosas y éticas así como los gustos del paciente. (Seymour L.H., 1988)

La dieta es crucial en el manejo del diabético, pero resulta muy difícil conseguir que los pacientes participen satisfactoriamente en la alimentación ya que con frecuencia se tienen que modificar hábitos alimentarios arraigados. Es importante que el paciente reconozca que la dieta que se va a establecer es una << dieta normal >> , solo con algunas modificaciones, en la que los principios alimentarios son casi iguales a los que necesita una persona sin la enfermedad y que sólo se tienen que hacer algunos cambios en el tipo de alimentos que van a consumir. (Zárate Treviño. A. ,1989).

El diabético que se controla con dieta, generalmente consume gran cantidad de proteínas y grasas lo que lo lleva a largo plazo a deterioros o complicaciones microangiopáticas. Por esta razón es conveniente que la dieta tenga las siguientes características:

- * Energía, solo la necesaria.
- * Gran contenido de fécula, particularmente rica en fibras solubles.
- * Un contenido proteínico más bajo al que usualmente tomaría.
- * Incrementar las grasas mono y poliinsaturadas. (Pinelli L. et. al 1989).

4.1.1 PUNTOS BASICOS EN LA ELABORACION DE UNA DIETA PARA EL PACIENTE DIABETICO.

El punto básico de la dieta indicada a un paciente diabético radica en proporcionarle la cantidad de energía necesaria para mantener el equilibrio satisfactorio entre sus procesos metabólicos y su actividad física, lo cual permitirá mantenerlo en un peso ideal. (Seymour L. H. ,1988)

Antes que nada nos parece pertinente mencionar las estrategias dietéticas para los tipos principales de diabetes las cuales las podemos observar en el cuadro 4.1 (Costrini V. N. y Thomson M. W. , 1979). Ya que estas son de vital importancia cuando se necesita diseñar una dieta para este tipo de pacientes.

Cuadro 4.1 Estrategias dietéticas para los dos tipos principales de diabetes.

(Costrini V.N. y Thomson M.W., 1979)

Estrategia Dietética.	DMNID*	DMI DM*
1 Disminución de las calorías.	Si	No
2. Proteger o mejorar el funcionamiento de las células B.	Muy importante	No importa no hay células B
3. Aumento de la frecuencia y el número de comidas.	No	Si
4. Regularidad de día a día de la ingestade calorías, CHOS, proteínas y grasas.	No	Muy importante.
5. Regularidad de día a día de las relaciones entre los CHOS, proteínas y las grasas para cada una de las comidas.	No	Deseable.
6. Regularidad de las horas de las comidas.	No	Muy importante.
7. Alimentos suplementarios para el ejercicio extraordinario respecto al normal.	No son Adecuados	Son Adecuados.
8. Uso de alimentos para tratar, impedir o prevenir la hipoglucemia.	No Necesarios	Importantes

* Obesos

** No obesos.

Los puntos que se deben considerar en la elaboración de la dieta para un paciente diabético son básicamente los siguientes:

- Número de calorías.

- Proporción de sustratos. (Carbohidratos, proteínas y grasas).
- Distribución de la dieta. (Malacara J.M. et al., 1990)

A) NUMERO DE CALORIAS.

El número de calorías a prescribir se establecerá con base en la edad, sexo, peso, actividad y situación fisiológica. Ya que, por ejemplo, con lo que respecta al peso, un individuo obeso necesita una dieta adecuada desde el punto de vista nutritivo y que además limite la energía. El paciente con un peso inferior a lo adecuado necesita una dieta rica en energía. La actividad; determina las necesidades de energía del paciente diabético con relación a su peso.

- Los pacientes sedentarios y excedidos de peso necesitan únicamente de 15 a 20 cal/kg/día.
- Los de peso normal y no muy activos necesitan 30 cal/kg/día.
- Si su peso es inferior a lo normal necesitara de 45 a 50 cal/kg/día cuando sean muy activos.

Por otro lado, se debe considerar la situación fisiológica ya que por ejemplo en el embarazo, las diabéticas deben aumentar de peso de manera regular y uniforme. Un aumento total de 9 a 12.6 kg . es adecuado y razonable, para ello, en las primeras 10 semanas se debe subir 0.67 kg y en las siguientes un promedio de 0.36 kg semanales.

Estas mujeres deben ingerir de 200 a 300 cal/día, además de las necesarias para conservar el peso corporal.

En los niños se necesitan generalmente 1000 cal/ día cuando tienen 1 año de edad a lo que se añadirá 100 cal por cada año. Por tanto, la cantidad adecuada para un niño de 6

años será 1500 cal. En los períodos de máximo crecimiento los niños adolescentes necesitan de 3100 a 3600 cal/día y las niñas de la misma edad, de 2400 a 2700 cal/día. (Seymour L.H. 1988)

B) PROPORCION DE SUSTRATOS.

El porcentaje de carbohidratos, proteínas y grasas dependerá también de la edad del sujeto. Se acepta en términos generales que del 30 al 50 % del total de calorías sean proporcionadas en la forma de carbohidratos. La cantidad de proteínas dependerá de la edad, como mostramos a continuación.

2 gr / kg	Niños en crecimiento.
1.5 gr / kg	Adultos con gran actividad física.
1 gr / kg	Adulto sedentario.

El resto de calorías necesarias para completar el aporte calórico se dará en forma de grasa.

C) DISTRIBUCION DE LA DIETA.

Una vez conocido el número de calorías totales que debe ingerir el paciente en 24 hrs, el % de cada uno de los componentes, debemos establecer qué proporción de cada uno de ellos será administrada en el desayuno, en la comida y en la cena, esto se determinará según el tipo de diabetes que presenta el diabético y de la terapéutica que se decida emplear.

Por lo general se divide el total de calorías por cuartos, y se administra un cuarto en el desayuno dos en la comida y uno en la cena; o bien en tercios.

Cuando el tratamiento se realiza asociado con insulina, la distribución de la dieta dependerá del tipo de insulina

empleada. Aunque dado los hábitos de nuestro país, donde ingerimos la mayor proporción de alimentos en la comida del medio día, las insulinas más usadas son las de tipo intermedio, pero esto lo analizaremos más adelante.

Con las insulinas de acción rápida que se administran antes de cada comida, la división habitual es de un tercio de carbohidratos en el desayuno, un tercio al medio día y un tercio en la cena. Si se utilizan insulinas de acción prolongada, el diabético puede recibir $1/5$ del requerimiento de carbohidratos en el desayuno, $2/5$ en la comida y $2/5$ en la cena. Con la insulina de tipo intermedio la división puede ser de $1/6$ en el desayuno, $1/3$ en la comida, $1/3$ en la cena y el $1/6$ restante para un bocadillo en la tarde.

Quando el momento de mayor acción de la insulina se presenta en la noche, es posible que sea necesaria una ración adicional. Las raciones suplementarias, si se administran entre comidas o a la hora de dormir, deben deducirse del requerimiento para la comida más cercana a la ración.

No obstante que el requerimiento de alimentos esté dividido, el diabético solo debe comer la cantidad permitida y todo el alimento debe ser consumido. Si la persona come más de lo planeado, faltará insulina. Así el paciente está arriesgando la presencia de una acidosis. Si la persona no come todo el alimento planeado en la dieta, habrá un exceso de insulina, la cual podría conducir a un choque insulínico. La persona diabética debe recordar siempre que la cantidad de alimento ingerido necesita estar en equilibrio con la cantidad de insulina disponible para ocuparse de él. Esto también significa que el requerimiento para cada comida debe permanecer constante, ya que los carbohidratos necesitan estar disponibles cuando la insulina es activa. Si el diabético no consume todo el alimento asignado para una comida, es posible que necesite tomar jugo de naranja o de uva para reemplazar las calorías no consumidas.

Por otro lado es muy importante considerar la ingestión de bebidas alcohólicas ya que esto plantea dos problemas que el paciente debe de conocer: el número de calorías extra que proporciona su ingestión, y el efecto de potenciación de los fármacos hipoglucemiantes e insulina, al producir inhibición de la glucogénesis hepática. (Malacara J.M., et al., 1990).

Se ignora cual es la composición óptima de nutrimentos para la diabetes. Es prudente equilibrar la distribución diaria de las calorías derivadas de los carbohidratos, proteínas y grasas; ofrecemos a continuación algunas directrices para hacerlo:

a) Los carbohidratos: Son esenciales para mantener la ingesta calórica. Se deben limitar los alimentos con elevado contenido de carbohidratos refinados, pero se pueden incluir en la dieta como parte de una comida equilibrada y son útiles para tratar la hipoglucemia franca.

b) Las proteínas: Deben ser suficientes para conservar el balance nitrogenado y para promover el crecimiento. La limitación de la ingesta proteica puede ser apropiada para los pacientes con nefropatía diabética.

c) Las grasas: Deben limitarse, reconociendo los beneficios de la reducción de la ingesta de colesterol y grasas saturadas en los pacientes con riesgo de arteriosclerosis acelerada y sus complicaciones.

d) Las fibras: 25 gr/1000 kcal de la dieta pueden retrasar la absorción de los azúcares y reducir el incremento posprandial de la glucemias. Las cuales pueden ayudar también a reducir el colesterol total y el unido a lipoproteínas de baja densidad.

e) Edulcorantes artificiales: como sustitutos de la sacarosa para los refrescos y muchos alimentos. E

aspartato y la sacarina son útiles para reducir la ingesta de sacarosa permitiendo a la vez una dieta de sabor agradable. (Matthew J. Orland., 1990). Aunque es conveniente señalar que la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration) recomendó originalmente que fuese retirado del mercado el edulcorante más usado, la sacarina, porque había una incidencia muy grande de cáncer de vejiga en ratones con susceptibilidad, alimentados con grandes dosis de sacarina incluso con exposición en el útero. Presiones del Congreso forzaron un aplazamiento de tal decisión. Los estudios en humanos no han mostrado un aumento sustancial de riesgo de cáncer de vejiga, a pesar de exposición prolongada a la sacarina. La postura de la American Diabetes Association (ADA) es que se debe usar la sacarina con precaución pero no la prohíbe. (Metz Robert y Larson B. Eric., 1987).

Sobre el control metabólico de la diabetes, la fibra dietética produce fundamentalmente una menor elevación glucémica postprandial, posiblemente porque retarda el tiempo de tránsito intestinal y en consecuencia modifica la respuesta de las hormonas gastrointestinales a la ingesta. Por otra parte, disminuyen de forma significativa los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos, lo que contribuiría a su efecto beneficioso en diabéticos. (Figuerola D., 1986). En Mexico, es común el consumo de nopal, lo cual es una costumbre apropiada, ya que este vegetal es rico en fibra. Se recomienda administrar diariamente 100 gr. de nopal cocido, que tiene la ventaja de un valor calórico reducido. (Zárate Treviño A., 1989) .

4.12 METODO DE INTERCAMBIOS PARA PLANEAR LA DIETA DEL DIABETICO.

El método de intercambios en la dieta hace que sea más

fácil planear la comida para pacientes diabéticos.

Hace poco se publicaron las Exchange Lists for Meat Planning (Lista de alimentos equivalentes para la planeación de comidas). En el Apéndice A mostramos las listas de sustitutos alimenticios para diabéticos adaptadas de las listas antes mencionadas, en estas podemos ver que son más sazonadas y variadas y ya no tan rígidas y monótonas como las anteriores.

Dentro de las mejoras que encontramos en estas listas actualizadas de intercambios podemos ver:

- * Se subdivide la lista de equivalentes de leche en grupos de leche no grasa, con poca grasa y entera.
- * Las hortalizas con almidón se incluyen en los equivalentes de pan.
- * Las listas de carnes tienen tres categorías: magras, con algo de grasa, y con poca grasa así como los alimentos ricos en proteínas.
- * Por lo que toca a las grasas, se indica muy claramente que clase contienen los alimentos: saturada o poliinsaturadas.

Se debe hacer hincapie en que tales listas se deben utilizar con la asesoría de un profesional de la salud. (Seymour L. H., 1988).

En las listas de sustitutos, los alimentos están agrupados de acuerdo a las cantidades de carbohidratos, grasa y proteína que contienen. Aunque la proporción de los tres nutrimentos puede ser la misma en varios alimentos de un grupo, un alimento puede contener una cantidad mayor de cada nutrimento. Por ejemplo, naranjas, plátanos y uvas pasas son esencialmente carbohidratos con cantidades insignificantes de grasa y proteína, por lo tanto, se le agrupa en un conjunto <<sustituto>>. Sin embargo, puesto que la cantidad de

carbohidratos varía entre las tres frutas, la cantidad de cada fruta permitida como <<substituto>> está limitada a aquella que produzca 10 gramos de carbohidrato. Una naranja pequeña, la mitad de un plátano de tamaño mediano o una cucharada llena de pasitas, producirán 10 gramos de carbohidratos. El diabético, al que se le permite una fruta sustituto, puede escoger cualquiera de las enlistadas como <<fruta sustituto>> en la cantidad enlistada. Si se permiten 2 frutas sustituto para la comida, puede escoger 2 de las frutas en las cantidades enlistadas o duplicar la cantidad de una fruta.

La mayoría de los alimentos se colocan con facilidad en la categoría correspondiente, pero existen varias excepciones. Un aguacate es una fruta; pero su contenido en grasa es tan alto que está en los sustitutos para grasa. La crema está en la lista de sustitutos para grasa, en tanto que el queso, que es también un producto lácteo se encuentra en los sustitutos para carne. Aunque es un producto de la carne, el tocino está en los sustitutos de la grasas, debido a su deficiencia en proteína y a su exceso en grasa. Las aceitunas y las frutas secas también se encuentran dentro de los sustitutos de las grasas. El maíz, los frijoles, las arvejas y algunos cereales, están dentro de los sustitutos para pan.

Además de las desviaciones anteriores, varios alimentos <<suelos>> no pueden ser colocados en una lista de sustitutos sin modificaciones. La leche entera es uno de éstos. La leche descremada tiene la misma cantidad de proteínas y carbohidratos que la leche entera, pero carece de grasa. Cuando los pacientes diabéticos utilizan leche entera necesitan usar 2 de sus sustitutos para grasa. Estos deben deducirse de los sustitutos permitidos para esa comida con el objeto de permanecer dentro de la prescripción dietética.

Los vegetales están divididos en 2 grupos, de acuerdo a la cantidad de carbohidratos que contienen. El grupo de los

vegetales crudos contienen tan pequeña cantidad de carbohidratos que, cuando se sirven, estos compuestos no cuentan, Estos vegetales constituyen unos <<rellenadores>> buenos.

Al usar las listas de alimentos sustitutos para planear el menú diario, los enfermos escogen la manera de <<gastar>> sus sustitutos.

La dieta se establece según el número de calorías y la proporción de sustratos como ya explicamos anteriormente.

4.2 EJERCICIO FISICO.

El diabético debe seguir un régimen de actividad física de forma regular, mediante la práctica de paseos diarios y del deporte que prefiera. El ejercicio físico aumenta la utilización de glucosa por un mecanismo que no depende de un incremento en la secreción de insulina. Tanto en el diabético como en el no diabético el ejercicio físico practicado crónicamente, aumenta la sensibilidad a la insulina, debido a un aumento en el número y en la afinidad a los receptores de insulina. Esto produce una disminución en los requerimientos de insulina y por tanto un menor riesgo de aterogénesis.

Estas modificaciones tardan algún tiempo en manifestarse (1 - 2 Semanas) pero se pierden muy rápidamente (1 - 2 Días), por lo que puede explicarse algunas de las muchas variaciones en los requerimientos de insulina que se aprecian en los diabéticos insulino dependientes que hacen deporte de forma intermitente. Por este motivo se aconseja la práctica de ejercicio físico de manera regular y con constancia. (Moncada Lorenzo). Como ya hemos mencionado son muchos los beneficios del ejercicio físico los cuales los podemos ver resumidos en el cuadro 4.2.

Cuadro 4.2 Beneficios del ejercicio en el paciente diabético. (Horton Edward S. 1991).

BENEFICIOS DEL EJERCICIO PARA PACIENTES CON DIABETES
1.-Disminución de la concentración sanguínea durante y después del ejercicio.
2.-Disminución de la concentración de insulina postprandial.
3.-Mejor sensibilidad a la insulina.
4.-Disminución de los niveles de hemoglobina glucosilada.
5.-Mejoría en el perfil lipídico. Decrece triglicéridos. Ligero decrecimiento del colesterol LDL. Incremento en el colesterol HDL.
6.- Mejoramiento en hipertensión leve o moderada.
7.-Incremento en el gasto de energía. Adjunto con una dieta para reducir de peso. Incremento en la pérdida de grasa.
8.-Incremento de la fuerza y flexibilidad.
9.-Mejoramiento del buen humor, bienestar y calidad de vida.

Los riesgos del ejercicio para pacientes con diabetes los podemos ver en el cuadro 4.3.

Para prevenir la hipoglucemia es importante.

- 1.-Una programación del horario en el que se realizará el deporte, para que no coincida con el momento de mayor insulinemia.
- 2.-Procurar inyectar la insulina en un lugar del organismo que no esté directamente implicado en la práctica del deporte que se realiza.
- 3.-Administración suplementaria y calculada de hidratos de

carbono antes del rato de ejercicio.

- 4.-Reducción de la dosis de insulina a administrar para prevenir la hipoglucemia. (Moncada Lorenzo, 1984)

4.3 Riesgo del ejercicio para pacientes con diabetes. (Horton Edward S. 1991).

RIESGOS DEL EJERCICIO PARA PACIENTES CON DIABETES

- 1.- Hipoglucemia si son tratados con insulina o agentes orales.
- 2.-Hiperglucemia y cetosis en pacientes con deficiencia de insulina.
- 3.-Precipitación o exacerbación de daños cardiovasculares
Angina de pecho.
Infarto al miocardio.
Arritmias.
Muerte súbita.
- 4.-Empeoramiento de las complicaciones a largo plazo de diabetes.
Retinopatía proliferativa: Hemorragia vitrea,desprendimiento retinal.
Neuropatía:Incremento de la proteinuria.
Neuropatía Periperal:Daño en las uniones.
Neuropatía Autonómica: Decrecimiento a la respuesta cardiovascular al ejercicio, decrecimiento a la máxima capacidad aeróbica, daño en la respuesta, deshidratación hipotensión postural,etc.

Por otra parte el paciente obeso puede perder peso por restricción calórica aunada a el incremento en la actividad física.

Al igual que como sucede con la prescripción de la dieta, frecuentemente no se tiene una idea de como indicar la magnitud del ejercicio.

Como se menciono ya, el ejercicio físico acarrea algunos riesgos, por lo que es conveniente hacer un examen médico completo, en particular la condición de los pies y el estado cardiovascular. Cuando el paciente es mayor de 40 años de edad, se hace una prueba de esfuerzo. (Zárate Treviño, 1989).

Lo anteriormente expuesto nos confirma una vez más cual importante es establecer un programa adecuado para cada uno de los pacientes que se traten.

4.3 FARMACOLOGICO.

En la mayoría de los casos los pacientes requieren para su control, de un tratamiento terapéutico en el cual forman parte la insulina e hipoglucemiantes orales, los que sólo son auxiliares y no sustituyen la dieta ni el ejercicio. (Zárate Treviño, 1989).

El primer objetivo del tratamiento consiste en el bienestar permanente del paciente. En los adultos esto incluye la normalización del peso, y en los niños el mantenimiento de un desarrollo y crecimiento normales.

Para conseguir el bienestar del diabético es necesario normalizarlo lo más posible, controlando la hiperglucemia y previniendo la cetosis. La dificultad varía de acuerdo con la gravedad de la diabetes, valorada por la tendencia al desarrollo de cetosis o hipoglucemia. El objetivo no consiste simplemente en el alivio sintomático, sino en un buen control bioquímico para: proporcionar un margen de seguridad, de forma que los eventos menores de la vida diaria como son traumatismos e infecciones no conduzcan a un trastorno serio, y evitar o retrasar las complicaciones tardías de la diabetes.

Aunque no contamos con pruebas de que el buen control prevenga las complicaciones, hay evidencias que lo sugieren

El éxito depende del tipo de tratamiento y, aún más del carácter del paciente. La diabetes, especialmente la insulino dependiente impone una serie de molestias tanto para el paciente como a su familia. La forma en que el sujeto reacciona influye en el éxito de la terapéutica y, por tanto, a su salud general. (Oakley W.G., et al. 1989).

4.3.1 INSULINA.

Desde el descubrimiento de la insulina en 1921, se han continuado los esfuerzos para mejorar las alternativas de tratamiento para el paciente con DM. Se han producido insulina químicamente idéntica a la natural (ssHI) y el más reciente avance en este campo el desarrollo del método de producción de insulina por medio de la recombinación genética del rDNA de la cepa de *E. coli*. (Davidson J.A. et al. 1981)

Se inserta la información genética para la síntesis de la hormona en el DNA del m.o (*E. coli*). Los cuales producen la hormona y es posible cultivarlos en fermentadores industriales. Esta alta tecnología es aplicada por los Laboratorios Lilly. (García-Sainz, J.A., 1987)

Diversos factores contribuyen a que la terapia de la diabetes sea algo más que un solo remplazo de una hormona deficiente. Primero, la vida media de la insulina es corta, ya que ésta es fácilmente metabolizada y eliminada de la circulación. Segundo, el intrincado control de la secreción de insulina por factores neurales, endocrinos y paracrinós hacen que los patrones normales de secreción de insulina sean de difícil reproducción por la hormona exógena. Tercero, la administración de insulina por inyección difiere de la secreción normal por el páncreas en la circulación portal. Finalmente la institución de la terapia insulínica requiere disciplina para cumplir el régimen terapéutico ya que el control de la hipoglucemia implica por lo menos ciertos inconvenientes para el paciente. (Dupré J., 1983)

Actualmente se están desarrollando programas de simulación y optimización de la terapia de insulina en pacientes con DMID. Uno de estos programas es el denominado GLUCOGET, el cual se basa en un modelo de mínima complejidad, donde se describe la farmacocinética de absorción y clearance de la insulina subcutánea y la dinámica de la utilización de la glucosa como dependiente de los niveles tanto de insulina como de glucosa prevalente. (Berger M.P. and Rodbard D., 1991)

La dosis y tipo de insulina se debe determinar para cada paciente por pruebas clínicas. En un enfermo dado, la cantidad requerida dependerá de la cantidad de insulina endógena disponible, de la dieta y del ejercicio (que como ya mencionamos tiende a disminuir la necesidad de insulina). La atención del paciente requiere, por lo tanto, del control coordinado de la dieta, el ejercicio, la dosificación y distribución de insulina.

Y no se nos debe de olvidar que los requerimientos de insulina se elevan con el incremento de la actividad metabólica debida a la fiebre, tirotoxicosis, embarazo y también durante los periodos de stress como en la cirugía, lesiones traumáticas, infecciones y acidosis diabética. El aumento en los requerimientos de insulina pueden estar asociados con la presencia de títulos elevados de anticuerpos que se combinan con ella. (Meyers H.F., et al., 1980)

A) FARMACOCINETICA.

ABSORCION.

Por vía bucal, la insulina no es sólo destruida por las enzimas del tracto gastrointestinal-pepsina, quimotripsina, sino que lo que se escapa a esa desintegración no es absorbido. (Litter Manuel., 1988).

Actualmente se están haciendo investigaciones para realizar preparaciones de insulina en otro tipo de forma farmacéutica como sería la vía intranasal. En un estudio realizado de la actividad de las enzimas nasales sobre la insulina *in vitro*; se mostró que la degradación enzimática en la cavidad nasal no era limitante para la aplicación intranasal de insulina, por lo que, se deben realizar más estudios que respalden la utilización de insulina por esta vía. Ya que aquí se demostró que menos del 0.5 % de insulina puede ser destruido por enzimas locales durante el tiempo de absorción. (Gizurason Suelhjorn and Bechgaard Erick., 1991).

Por vía subcutánea, la más comúnmente utilizada, la insulina se absorbe perfectamente, pero la velocidad de absorción depende de la solubilidad de la insulina utilizada. La insulina -no modificada y la insulina zinc cristalina-, soluble, se absorbe velozmente y sus efectos son rápidos y de poca duración. La insulina zinc protamina, en cambio siendo insoluble, al inyectarse en suspensión acuosa, se disuelve muy lentamente en el lugar de la inyección - se libera la insulina por proteólisis- y así se absorbe. La insulina isófana y la insulina zinc (lenta), en suspensión, son de absorción y acción intermedias.

Por vía intramuscular: no ha sido bien estudiada y no se emplea en la práctica,

DISTRIBUCION, BIOTRANSFORMACION Y EXCRECION.

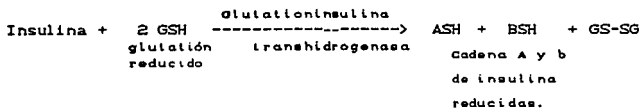
Una vez absorbida, la insulina inyectada pasa al torrente sanguíneo, donde circula - al igual que la insulina endógena producida por el páncreas del individuo - en dos formas: a) la forma libre; b) la forma unida, que está combinada con las globulinas beta y gamma del plasma.

Desde la sangre, la insulina pasa a los tejidos, especialmente músculo, hígado, riñón y tejido adiposo, como se demuestra empleando insulina marcada con iodo 131 radiactivo, y se encuentra esencialmente en el líquido extracelular - volumen de distribución 0.1 l/kg.

En el organismo, en todos los tejidos pero especialmente en el hígado y riñón, la insulina es degradada por una enzima denominada insulinasa que hoy se sabe que es idéntica a la glutatióninsulinatranshidrogenasa. El proceso consta de tres pasos: a) reducción del glutatión oxidado por la enzima glutatiónreductasa (Fig. 4.1). b) la enzima glutatióninsulinatranshidrogenasa cataliza la transferencia de hidrógeno del glutatión reducido -coenzima- a la insulina, con ruptura de los puentes de disulfuro entre las cadenas A y B y liberación de las mismas en su forma reducida, mientras que el glutatión es reoxidado; c) las cadenas A y B de la insulina se degradan rápidamente por proteólisis. Todo este proceso lleva a la pérdida de la actividad farmacológica de la insulina.

Fig.4.1. Biotransformación de la insulina.

(Litter M.,1988)



Proteólisis.

En esta forma, la mayor parte de la insulina inyectada por vía subcutánea (la corriente) se degrada, excretándose alrededor del 10 % en la orina, esta excreción renal se efectúa por filtración glomerular y secreción tubular.

Si se inyecta insulina por vía intravenosa -únicamente posible con la insulina zinc cristalina, soluble-, su acción es casi instantánea, pero la duración de la misma es muy fugaz, apenas dos horas y su eliminación es muy rápida por lo que se excreta en la orina.

Si se emplean las insulinas de acción prolongada o intermedia, como su absorción es más lenta, su biotransformación también lo es, por lo que sus efectos son algo más potentes que las insulinas de acción corta.

De todos modos la biotransformación de la insulina es rápida y la vida media es de alrededor de 20 minutos (vía subcutánea). (Litter M., 1988)

Es conveniente recordar que en pacientes con daño renal puede prolongarse el clearance de la insulina, así como también por los anticuerpos de la insulina. (Samuel Mary H. and Eckel R.H., 1989)

B) FARMACODINAMIA.(MECANISMO DE ACCION).

El mecanismo por el cual la insulina lleva a cabo tan importantes acciones ha sido extraordinariamente discutido y, a pesar de los indudables avances efectuados, todavía no se ha llegado en la actualidad a un total acuerdo.

Se penso inicialmente (Cori) que la principal misión fisiológica de la insulina seria la activación de la hexoquinasa, en una forma seguramente indirecta, o sea antagonizando la inhibición ejercida sobre aquel sistema enzimático por determinadas hormonas hipofisarias y corticales. La conservación de la acción de la insulina en animales hipofisectomizados y suprarrenalectomizados anuló esta teoría. Con posterioridad se ha concedido la máxima

importancia a la eventual acción ejercida por la insulina sobre la membrana celular: el umbral para la penetración de la glucosa al interior de la célula se encuentra muy aumentado en el diabético y por ello se produce la hiperglucemia. Con la insulina este umbral se reducirá a sus límites normales, al actuar dicha hormona sobre determinados componentes, o sobre cierta disposición estructural, de la membrana. Hay que señalar, sin embargo, que la insulina facilita ciertamente la penetración de la glucosa en ciertos tejidos (músculo, miocardio, tejido adiposo, leucocitos), pero no en otros (hígado, cerebro, hematies). (García Valdecasas F., et al. 1978)

La acción de la insulina es mediada por una proteína integral de la membrana plasmática, el receptor de la insulina. (Rosen Ora M., 1989)

Las diversas acciones de la hormona pueden ocurrir en segundos o minutos (transporte, fosforilación proteínica, activación e inhibición enzimática) o después de algunas horas (síntesis de proteínas de DNA y crecimiento celular).

El receptor de la insulina ha sido estudiado con gran detalle utilizando técnicas bioquímicas y de recombinación de DNA. (Murray K. Robert., 1988).

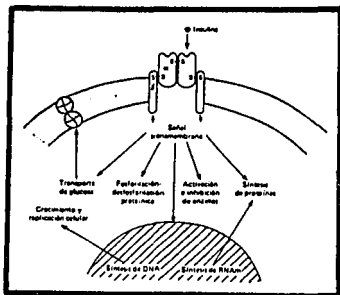
Es un heterodímero formado por dos subunidades designadas α y β , en la configuración $\alpha_2 \beta_2$, unidas por puentes disulfuro como se ve en la fig.4.2

Las dos subunidades tienen abundancia de grupos glucosilo y la remoción de ácido siálico y galactosa reducen la fijación de la insulina y por lo tanto, su acción.

La subunidad α (P.M. 135,000) es enteramente extracelular y fija a la insulina probablemente mediante un dominio rico en cisteína. La subunidad β (P.M. 95,000) es una proteína transmembrana que realiza la segunda función principal de un receptor.

Fig.4.2 Mecanismo de acción de la insulina.

(Murray K. R., 1988)



La porción citoplásmica de la subunidad β tiene actividad de tirosincinasa y un sitio de autofosforilación. Se piensa que ambos intervienen en la transducción de la señal y en la acción de la insulina.

El receptor para insulina es sintetizado y degradado constantemente, su vida media es de 7 a 12 horas. El receptor es sintetizado como un péptido de cadena sencilla en el retículo endoplasmático rugoso y es glucosilado con rapidez en la zona del aparato de Goldi.

Los receptores de insulina se encuentran en casi todas las células de los mamíferos, en concentraciones hasta de 20,000 por célula y a menudo en algunas que no son consideradas blanco de la hormona. La insulina tiene un conjunto de efectos bien conocidos sobre los procesos metabólicos pero también interviene en el crecimiento y replicación de las células así como también en la organogénesis y diferenciación

fetal y en la reparación y regeneración tisular. La estructura del receptor de la insulina y la capacidad de las diferentes insulinas para unirse a los receptores y provocar respuestas biológicas son virtualmente idénticas en todas las células y todas las especies.

Cuando la insulina se fija al receptor, ocurren varios fenómenos: (1) Hay un cambio en la conformación del receptor; (2) los receptores se enlazan entre sí y forman microagregados, placas o capas; (3) el receptor es introducido, y (4) se genera alguna señal. Se desconoce el significado del cambio de conformación y es probable que la incorporación represente un medio de controlar la concentración del receptor y su recambio.

Aunque el mecanismo de acción de la insulina ha estado en investigación por 60 años, permanecen oscuros ciertos puntos críticos como la naturaleza de la señal intracelular.

Actualmente el interés se centra en la observación de que el receptor de la insulina es en sí mismo una enzima sensible a la hormona, puesto que experimenta autofosforilización en respuesta a la unión con la insulina.

C) INDICACIONES Y POSOLOGIA.

La insulina utilizada en el tratamiento de la diabetes es estandarizada biológicamente por su capacidad de producir hipoglucemia en conejos. Una unidad internacional de insulina debe reducir la glucosa sanguínea a 45 mg por cien, cuando se inyecta a un conejo en ayunas. La unidad internacional estándar contiene 22 U.I. por mg. (Bevan J.A. et al., 1982)

La dosis de insulina que debe usarse está determinada, en última instancia, por el estudio clínico con cada paciente, por la dieta recomendada, así como por la cantidad que satisfaga el objetivo terapéutico. Dichos objetivos varían, desde eliminar la sintomatología (objetivo mínimo), hasta alcanzar la normoglucemia (objetivo máximo). El páncreas normal produce de 30 a 50 unidades por día, de modo que el diabético con deficiencia de insulina necesita un poco menos de esta dosis. (DiPalma J.R., 1976). Es por ello que considerando los factores individuales y una vez decidida la administración de insulina debe determinarse la dosis eficaz por tanteo tomando en cuenta las normas que a continuación mencionamos.

Diabetes mellitus no insulino dependiente o tipo 2, que necesita insulina -por ejemplo, glucemia 300 mg/dl, glucosa en orina 2 % -, se comienza con una de acción intermedia, suspensión de insulina isofana (NPH) o suspensión de insulina zinc, 12 unidades internacionales (pacientes delgados) a 24 UI (obesos) - por vía subcutánea en una sola inyección practicada por la mañana, antes del desayuno; se aumenta la dosis, si es necesario, 4 UI (delgados) 8 UI (obesos) cada 2 a 3 días hasta la desaparición de la glucosuria y obtención de una glucemia conveniente menor de 150 mg/dl, siendo la dosis corriente 20 a 40 UI /día.

Diabetes insulino dependiente o tipo 1, generalmente grave con tendencia a la cetosis, conviene hospitalizar al paciente al comienzo del tratamiento y empezar el mismo con dos inyecciones diarias de una insulina de acción intermedia, se inyectará por vía subcutánea 16 a 20 UI. Según gravedad del caso, 30 minutos antes del desayuno y de 8 a 10 UI antes de la cena, dependiendo en cada caso la dosis por vez de los resultados del análisis de orina - la dosis mayor citada, si existe cetonuria- y de los valores de la glucemia. Dichas dosis deben aumentarse en 4 a 8 UI cada día o dos días, hasta desaparición de la glucosuria y en lo posible normalización

de la glucemia en ayunas (y posprandial) -valor menor de 150 mg/dl o por lo menos menor de 200 mg/dl-, en cuyo caso el paciente puede abandonar la hospitalización y continuar el tratamiento en su domicilio, ajustando las dosis según necesidad. En los niños, la dosis usual es de 0.8 UI por kg diarios, generalmente en dos inyecciones.

Una vez conseguido el control de la diabetes grave, algunas veces es posible pasar a una inyección matutina de acción intermedia.

En todos los casos de inyecciones diarias únicas, la dosis no ha de pasar de 50 UI, para evitar los trastornos hipoglucémicos, debiendo entonces repartirse la dosis en dos inyecciones -2/3 y 1/3 de la dosis respectivamente-.

Sucede algunas veces que en individuos que reciben una sola inyección diaria de insulina isofana (NPH) o la suspensión de insulina zinc (lenta), la misma es incapaz de suprimir la glucosuria o la hiperglucemia existente por la mañana o por la tarde temprano con una dosis que, sobrepasado, lleva a accidentes hipoglucémicos nocturnos o después del ejercicio, todo lo que puede suceder aun con el uso de dos inyecciones diarias de insulina de acción intermedia. En estos casos, debe añadirse una dosis de insulina zinc cristalina (corriente) a la inyección matutina de insulina de acción intermedia y aquella es de 8 UI, que se aumentan de 4 UI cada 2 días hasta resultado satisfactorio. Ambas insulinas, la de acción corta y la de acción intermedia, pueden mezclarse en la misma jeringa sin inconvenientes, dado que actualmente todos los tipos de insulina poseen prácticamente el mismo pH.

Diabetes insulino dependiente o tipo 1 (Diabetes lábil o inestable), es necesario el empleo de 3 inyecciones diarias, dos de insulina de acción corta antes del desayuno y almuerzo respectivamente, y una de insulina de acción intermedia antes de la cena, para controlar la enfermedad en caso de diabetes inestable se tratan por la administración de dos inyecciones de insulina de acción intermedia, adaptando cuidadosamente la dosis -agregando o disminuyendo de 2 UI por vez, según el momento de glucosuria existente, pero se trata de diabéticos

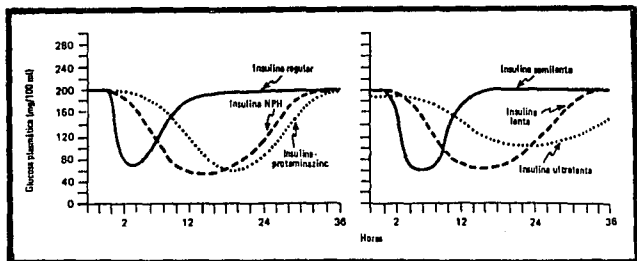
dificiles de controlar-. En todos los casos, se debe adaptar la dosis de insulina y la dieta, administrando más carbohidratos en los momentos de máxima acción del preparado insulínico.

Diabeticas embarazadas, durante la gestación, aumentan los requerimientos de insulina hasta duplicarse, deberán adaptarse las dosis de la misma, con el fin de obtener una glucemia normal en lo posible, para evitar una acción deletérea sobre el feto.

Durante el parto, el mejor método es la administración intravenosa por goteo de insulina zinc cristalina, 4 UI por cada 100 ml de glucosa al 10 % y a razón de 0.5 ml por minuto, osea 1.2 UI por hora. Si se ha podido controlar bien la diabetes durante el embarazo, el parto puede realizarse por vía vaginal y a término, y después del mismo se realizará el tratamiento de la diabetes como anteriormente.

La duración de las distintas insulinas depende esencialmente de la molécula a la que se encuentran adheridas; así, la adición de protamina prolonga la duración de la acción. Gráfica 4.1. (Zárate Treviño A., 1989)

Gráfica 4.1
Acción de las insulinas.
(Katzung G.B., 1984)



Los tres tipos disponibles de insulina son: insulina de acción rápida, intermedia y lenta. En el cuadro 4.4 podemos ver los diferentes tipos de preparaciones existentes.

Cuadro 4.4 Tipos de insulinas disponibles.

Tipo de preparación	Origen	Actividad (horas)	
		Máximo	Duración
De acción rápida			
Insulina Humana regular (Humulin R)	DNA recombinante	2-4	6-8
Insulina Regular (LILLY)	Insulina Bovina purificada cromatográficamente.	3-4	6-8
De acción intermedia			
Insulina Humana NPH (Humulin N)	DNA recombinante	6-12	18-24
Insulina NPH (LILLY)	Insulina Bovina purificada cromatográficamente.	8-14	20-24
De acción lenta			
Insulina Humana lenta (Humulin L)	DNA recombinante	6-12	18-24
Insulina Lenta (LILLY)	Insulina Bovina purificada cromatográficamente.	8-14	20-24

INSULINA DE ACCION LENTA.

La inyección de insulina es una forma no cristalina (amorfa) de insulina que pasa rápidamente al torrente sanguíneo a partir de inyección subcutánea.

La instalación de su acción es de media hora a una hora y su efecto dura de 5 a 16 horas. Generalmente se aplica en

casos de urgencia y de 15 a 30 min. antes de los alimentos. En caso necesario se puede aplicar la inyección de insulina I.V.

Por la rápida instalación de su acción y su efecto de corta duración la insulina de acción rápida generalmente se usa para estabilizar a los pacientes con diagnóstico reciente de diabetes. Posteriormente estos pacientes comúnmente son tratados con preparaciones de acción prolongada.

INSULINA DE ACCION INTERMEDIA

Cuando la insulina se precipita en presencia de cloruro de zinc forma cristales grandes. Esta forma de insulina tiene una instalación ligeramente más lenta (2 horas) y una duración de acción ligeramente mayor (18-24 horas).

La mayoría de los pacientes con diabetes tipo adulto se pueden mantener con una sola dosis diaria de insulina de acción intermedia, especialmente si se acompaña de una dieta saludable.

Otros pacientes pueden requerir dosis adicionales de otro tipo de insulina (de acción inmediata) en el transcurso del día, algunos otros pacientes pueden requerir una insulina de acción prolongada para evitar el aumento de azúcar durante la noche.

INSULINA DE ACCION PROLONGADA.

Este tipo de insulina es una combinación de insulina, cloruro de zinc y la proteína protamina. Esta última hace a la insulina relativamente insoluble y por lo tanto se absorbe lentamente a partir del sitio de la inyección. Estas preparaciones poseen un tiempo de instalación lento (7 horas) y su actividad se prolonga hasta 36 horas.

La insulina de acción prolongada nunca se prescribe para urgencias diabéticas y su aplicación principal es en pacientes en los cuales el aumento del azúcar es nocturno.

En raras ocasiones se utiliza como agente hipoglucémico

único.

La insulina generalmente se administra subcutáneamente. La única que puede administrarse I.V. es la inyección de insulina (insulina simple). Esta vía debe usarse solamente para pacientes con cetoacidosis severa o coma diabético.

La dosificación de la insulina siempre se expresa en unidades U.S.P.

Se establece la dosis y se vigilan la glucosa sanguínea y urinaria, así como las pruebas cetónicas. La dosis es altamente individualizada. Además, ya que los requerimientos del paciente pueden cambiar de un momento a otro, se debe revisar las dosis a intervalos regulares. Es recomendable mantener al paciente hospitalizado hasta que se restablezcan los requerimientos diarios de insulina y de calorías.

En la embarazada, pueden aumentar rápidamente los requerimientos de insulina durante el último trimestre. Después del parto los requerimientos pueden disminuir bruscamente en relación con los niveles previos al embarazo. Para evitar el desarrollo de la hipoglucemia con frecuencia se suspende la insulina el día del parto y se administra glucosa I.V.

En el cuadro 4.4 se detallan las diferentes preparaciones de insulina y sus tiempos de instalación, efecto máximo y duración de la acción. Estas preparaciones pueden mezclarse para obtener la más adecuada al paciente. Sin embargo, estas mezclas se deben de hacer de acuerdo a las indicaciones del médico, del farmacéutico, o de ambos. (Loebel S., 1986)

Esto es muy importante ya que el uso de estas mezclas es muy común, por lo que, se deben de considerar las compatibilidades que hay entre los diferentes tipos de insulinas para no causar alteración en las características de los componentes de las formulaciones (White J.R. and Campbell R.K., 1991), como pueden ser algunos problemas de tipo físico (Tendencia de la insulina a agregarse). (Miller-Catchpole R., 1989).

D) CONTRAINDICACIONES.

Hay autores que indican que una de las contraindicaciones es en caso de hipersensibilidad a la insulina (Loebel S.,1988) pero se dice que en realidad no existen contraindicaciones cuando la insulina es necesaria debe utilizársela con precaución en los enfermos coronarios y durante el infarto de miocardio, evitando cuidadosamente la hipoglucemia. (Litter Manuel.,1988).

E) REACCIONES ADVERSAS.

Son básicamente tres, las reacciones adversas más importantes de la terapéutica con insulina. Estas son la hipoglucemia, la inmunopatología de la terapéutica insulínica la cual considera a la alergia a la insulina y la resistencia inmunitaria a la misma, además de la lipodistrofia en los sitios de inyección.(Katzung G. Bertram.,1984) Aunque también se mencionan algunas reacciones menos severas como es la presbicia insulínica que consiste en la pérdida de la acomodación ocular, que dura así mismo pocas semanas, y cuya causa es la pérdida de la elasticidad del cristalino por edema, de origen desconocido, además, del edema insulínico que aparece en la cara y en los miembros y desaparece espontáneamente a las 2 o 3 semanas de iniciada la administración; no es frecuente y su causa es desconocida, pudiéndose tratar con diuréticos y restricción de la ingestión de sodio. (Litter M.,1988)

* HIPOGLUCEMIA

Como ya mencionamos anteriormente la hipoglucemia es una de las reacciones adversas más importantes, en donde estudios realizados muestran que en el control glucémico intensivo en

DMD es asociado con un decrecimiento en los niveles de glucosa que nos puede llevar a la hipoglucemia. (Windsor Barbara.,1990) este es uno de los grandes inconvenientes del tratamiento con insulina (Walker D.J.,1990) ya que no todos los episodios de hipoglucemia son reconocidos como tales por los pacientes diabéticos(Kerr D.,1991) ya que muchas veces la hipoglucemia es asintomática.(Prammig S., 1990) pero no por esto, deja de ser importante, ya que, incluso la hipoglucemia suave esta asociada con el deterioro de la eficacia mental en niños con DMD.(Pyan M.C.,1990)

La hipoglucemia puede ser clasificada en tres categorías: hipoglucemia suave (reacción a la insulina), hipoglucemia moderada e hipoglucemia severa (shock hipoglucémico). este último es caracterizado por la pérdida del conocimiento y la presencia de convulsiones. (Akerblom H., et al.,1989).

La hipoglucemia es consecuencia de un retardo en la ingestión de alimento, de un ejercicio físico extraordinario o de una dosis de insulina excesivamente grande para las necesidades inmediatas. Es probable que la hipoglucemia se convierta en una complicación aún más frecuente en muchos de los enfermos no hospitalizados que llevan un control estricto, sin vigilancia frecuente de la glucosa sanguínea capilar.

En los diabéticos crónicos y en aquellos que reciben insulinas de acción prolongada, las señales autónomas de advertencia de la hipoglucemia son menos frecuentes y las manifestaciones de exceso insulínico son principalmente las que provienen de una función alterada del Sistema Nervioso Central, es decir, confusión mental y comportamiento arbitrario, e inclusive coma. El desarrollo rápido de hipoglucemia causada por los efectos de la insulina regular origina signos de hiperactividad autónoma, tanto adrenérgicos (taquicardia, palpitaciones, diaforesis, ansiedad) como parasimpáticos (náuseas, hambre), que pueden progresar a convulsiones y coma. Todas las manifestaciones de hipoglucemia son aliviadas rápidamente por la administración

de glucosa.

Se recomienda que todos los diabéticos que estén recibiendo terapéutica medicamentosa hipoglucemiante deberán portar un brazaletes, collar o targeta de identificación.

En caso de que se presente hipoglucemia leve en un enfermo que está conciente y es capaz de deglutir, es recomendable darle jugo de naranja, glucosa o cualquier bebida o alimento que contenga azúcar. Si una hipoglucemia más grave ha producido inconciencia o estupor, el tratamiento de elección consiste en administrar de 20 - 50 ml de una solución de glucosa a 50 % por infusión intravenosa durante un periodo de 2 - 3 min. Si no se dispone de terapéutica intravenosa, 1 mg. de glucagón por vía intramuscular restablecerá por lo general, la conciencia en 15 min. y permitirá la ingestión de azúcar. Los miembros de la familia o alguna persona del hogar deberán aprender la forma de administrar dicho polipeptido, ya que en cualquier momento puede surgir la necesidad de ello. Si el enfermo está estupefrito y no hay glucagón disponible, puede insertarse pequeñas cantidades de miel o de jarabe en la cavidad bucal. Sin embargo, en general, la administración oral está contraindicada en personas inconscientes.

* INMUNOPATOLOGIA DE LA TERAPEUTICA INSULINICA:

Por lo menos 5 clases moleculares de anticuerpos antiinsulina pueden ser producidos durante el curso de la terapéutica insulínica en la diabetes: Ig A, Ig D, Ig E, Ig G e Ig M. En estos enfermos se presentan 2 tipos principales de trastornos inmunitarios la alergia y la resistencia a la insulina.

ALERGIA A LA INSULINA.- La alergia a la insulina, hipersensibilidad de tipo inmediato, es una condición rara en la cual la urticaria local o general que se debe a la liberación de histamina de los mastocitos tisulares sensibilizados por anticuerpos Ig E anti-insulina. En los

casos graves, se produce anafilaxis. Un nódulo subcutáneo que aparece varias horas después en el sitio de inyección de insulina y que dura hasta 24 hrs. ha sido atribuido a una reacción de Arthus, mediada por Ig G y con fijación al complemento. Debido a que la sensibilidad muchas veces es a contaminantes proteicos no insulínicos: las insulinas nuevas altamente purificadas han reducido notablemente la incidencia de este tipo de alergia, especialmente las reacciones locales. Cuando existe alergia, a la insulina de buey, un cambio de especie (por ejemplo, a insulina pura de cerdo) puede corregir el problema. Es posible que se requieran de antihistamínicos, corticosteroides y aun desensibilización, en particular para hipersensibilidad general.

RESISTENCIA INDIVIDUAL A LA INSULINA.-Todos los enfermos tratados con insulina desarrollan un título bajo de anticuerpos Ig G circulantes anti-insulina que neutralizan levemente la acción de dicha hormona pancreática. (Katzung G. B., 1984) Donde se puede decir que existe una resistencia a la insulina, cuando concentraciones normales de insulina producen una respuesta biológica menor a lo normal. (Kant C. R., 1978)

En algunos diabéticos, principalmente en aquellos que tienen cierto grado de insensibilidad tisular a la insulina (como sucede en diabéticos obesos) y antecedentes de terapéutica insulínica interrumpida, se desarrolla un alto título de anticuerpos Ig G anti-insulina circulantes. Esto produce requerimientos extremadamente altos de la hormona - a menudo más de 200 unidades al día. Con frecuencia ésta resulta ser una condición auto-limitada y puede desaparecer espontáneamente después de varios meses. Sin embargo, en enfermos donde el anticuerpo circulante es específicamente más reactivo con la insulina de buey - un antígeno más potente para los seres humanos que la insulina de cerdo - cambiando a una insulina menos antigénica puede ser posible una reducción dramática en la dosificación de insulina o por lo menos se puede acortar la duración de la resistencia

inmunitaria.

* LIPODISTROFIA EN LOS SITIOS DE INYECCIÓN

La lipodistrofia es una reacción del tejido celular graso producida por las inyecciones subcutáneas repetidas de insulina en el mismo lugar (Porte D. and Halter J.E., 1981). Para evitar esto en la clínica se ha diseñado un ciclo de rotación fácil para el paciente (Loebel S., et al., 1986), el cual lo podemos analizar en el apéndice B. Pero estudios realizados recientemente indican que la práctica común de rotación de las regiones anatómicas usadas en las inyecciones de insulina incrementan la variación de los niveles de concentración de glucosa sanguínea. En donde, el uso de una sola región anatómica, por ejemplo, el abdomen, puede reducir esta variación obteniéndose con ello un incremento en la precisión en el ajuste de la dosis de insulina (Bantle J.P.; et al., 1990 y Berastein R.K., 1990). Además de que la lipodistrofia ha venido a ser poco frecuente desde el desarrollo de preparaciones insulínicas puras, altamente concentradas de pH neutral. La inyección de estas preparaciones directamente en el área atrófica conducen muchas veces a la restauración de los contornos normales. (Katzung G.B., 1984) ya que este problema era debido a las impurezas de la insulina más que a la insulina misma (Litter M., 1988).

F) INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Las interacciones son un punto muy importante que debemos de tomar en cuenta ya que como sabemos hay una tendencia a la polifarmacia, que ciertamente no es una novedad, pero el hecho de que se presenten interacciones medicamentosas que nos pueden aumentar o disminuir la respuesta farmacológica, de un conjunto de fármacos como son con los que se trata la diabetes es muy importante ya que una interacción nos puede llevar a una hipoglucemia marcada o incluso al coma franco. (S. Erill., 1973)

En el cuadro 4.5 Se pueden observar algunos de los fármacos que incrementan y disminuyen el efecto de la insulina.

Cuadro 4.5 Interacciones que presenta la insulina.

(Cuadro Básico de Medicamentos. ,1984)

INCREMENTAN EL EFECTO DE LA INSULINA.
<ul style="list-style-type: none">* Anticoagulantes.* Hidrazida del ácido isonicotínico.* Inhibidores de MAO.* Oxifenbutazona.* Fenilbutazona.* Salicitalos.* Sulfanilamidas.
DISMINUYEN LOS EFECTOS DE LA INSULINA.
<ul style="list-style-type: none">* Corticostona.* Furosemda* Anticonceptivos bucales.* Difenhidantoinatos.* Tiazidas.* Hormonas tiroideas.

Las principales interacciones se dan con los siguientes fármacos:

-ACIDO ETACRÍNICO.

Antagoniza el efecto hipoglucémico de los antidiabéticos. (Loebel Suzanne, et al., 1988)

-ADRENALINA.

Es un fármaco adrenérgico que como es sabido provoca hiperglucemia y antagoniza la acción de la insulina. (Litter M., 1988)

-ANFETAMINAS.

Se incrementa el requerimiento de insulina después de su uso.

-ANTICONCEPTIVOS ORALES.

Se incrementa el requerimiento de insulina. Este efecto depende de un número de factores como son el tipo de estrógenos usados, tipo de pacientes y duración de la administración.(Griffin J.P.,et al.,1988)

-ALCOHOL ETILICO.

Este no es un fármaco pero hay ocasiones en que esta contenido en algunas preparaciones farmacéuticas además, del uso que de ello hacen determinadas personas. La hipoglucemia aditiva puede conducir a bajos niveles de azúcar en la sangre y al coma.(Loebel Suzanne,et al.,1986)

-ASPIRINA.

Es un anti-inflamatorio en donde los requerimientos de insulina por diabéticos pueden ser reducidos.(Griffin J.P.,et al.,1988)

-CICLOFOSFAMIDA.

Inhibe la formación de anticuerpos de insulina conduciendo a la hipoglucemia.(Loebel S.,et al.,1986)

-CLOFIBRATO.

Decrece la resistencia a la insulina.(Griffin J.P.,et al.,1988)

-CLONIDINA.

Es un fármaco antihipertensivo que inhibe el aumento de las catecolaminas provocando por la hipoglucemia insulínica con supresión de los síntomas adrenérgicos correspondientes. (Litter M.,1988)

-CLORTALIDONA.

Antagoniza el efecto hipoglucémico de los antidiabéticos.

(Loebel Suzanne, et al., 1986)

-CORTICOESTEROIDES.

Estos son hiperglucemiantes por lo que, aumentan los requerimientos de insulina en los diabéticos. (Litter M., 1988)

-DEXTROTIROXINA.

El efecto hiperglucemiante de la dextrotiroxina puede requerir de un incremento en la dosis del agente hipoglucemiante. (Loebel Suzanne, et al., 1986)

-DIAZOXIDO.

Inhibe la secreción de insulina en respuesta a la carga de glucosa, este es un agente antihipertensivo. (Griffin J.P., et al., 1988)

-EPINEFRINA.

El efecto hiperglucemiante de la epinefrina puede requerir de un incremento en la dosis del agente hipoglucemiante. (Loebel Suzanne, et al., 1986)

-ESTEROIDES ANABOLICOS.

Pueden decrecer los requerimientos de insulina y se dice que restablece la sensibilidad en pacientes insulino-resistentes. (Hansten P.D., 1985)

-FENOTIACINAS.

Disminuye el efecto de los agentes hipoglucemiantes ya que las fenotiacinas incrementan la glucosa sanguínea.

-FUROSEMIDA.

Antagoniza el efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos. (Loebel S., et al., 1986)

-GLUCAGON.

Este fármaco hiperglucemiante es una hormona antagonista de la insulina, con disminución del control de la diabetes. (Litter M., 1988)

-GUANETIDINA.

Es un agente antihipertensivo asociado con la reducción de los requerimientos de insulina en diabéticos. Aumenta la acción de la insulina por déficit de la liberación y depleción de catecolaminas producidas por la primera. (Griffin J.P., et al., 1988 y Litter M., 1988)

-HORMONAS TIROIDEAS.

Puede existir cierto antagonismo con la insulina, con aumento de requerimiento de la misma.

-INHIBIDORES DE MAO.

En especial la tranilcipromina, es capaz de exagerar la hipoglucemia producida por la insulina por aumento de la secreción de la hormona por el páncreas, lo que obliga a las precauciones correspondientes.

-PROPANOLOL.

Es un bloqueante beta-adrenérgico, que exagera la hipoglucemia producida por la insulina, siendo necesario una disminución de la dosis de esta última.

-TETRACICLINAS.

Pueden aumentar la acción hipoglucemiante de la insulina, pero no se conoce el modo de acción (Litter M., 1988)

-TRIAMTERENO.

Antagoniza el efecto hipoglucémico de los antidiabéticos. (Loebel S., et al., 1986)

g) REACCIONES TOXICAS (SOBREDOSIS)

La toxicidad de la insulina se concreta esencialmente a los efectos de la dosis excesiva (hiperinsulinismo), por lo general resultante de cambios imprevistos en los requerimientos de insulina en los pacientes diabéticos.

4.3.2 HIPOGLUCEMIANTES ORALES.

Aunque la insulina es un agente práctico y satisfactorio para el tratamiento de la diabetes, tiene la desventaja de requerir de la administración parenteral una o más veces al día. (Meyers H.F. 1980) Por lo que la imposibilidad de la administración de la insulina por vía oral ha activado la búsqueda de medios terapéuticos utilizables por esta vía. (García Valdecasas F., et al., 1978)

El uso de los hipoglucemiantes orales esta en la actualidad sujeto a controversia, en base a informes que indican el mayor riesgo de alteraciones cardiovasculares en pacientes tratados con hipoglucemiantes orales (University Group Diabetes Program, 1970. Guía profesional de medicamentos, 1989).

Sin embargo no puede excluirse su utilización y las ventajas que se derivan cuando se emplean con indicaciones y dosis apropiadas. (Mencada Lorenzo, 1989)

Existen dos tipos de preparados

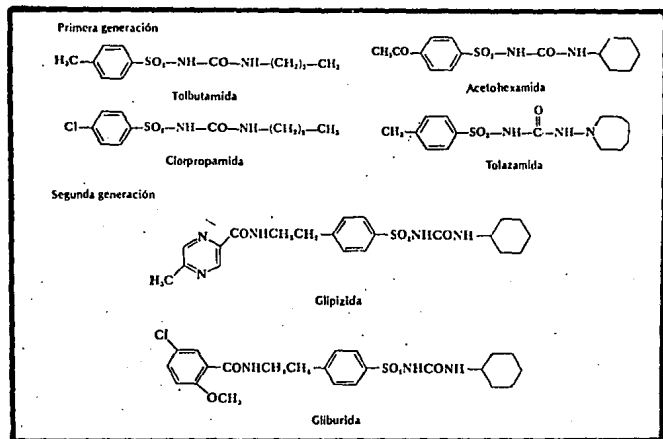
- SULFONILUREAS.
- BIGUANIDAS.

En 1955, las sulfonilureas empezaron a ser muy utilizadas en el tratamiento de diabéticos no dependientes de insulina. Los compuestos son arilsulfonilureas con sustituciones en los grupo benceno y urea. (Katzung G.B., 1984)

Con lo que respecta a las biguanidas, recientemente la FDA ha prohibido la venta de la única biguanida (Ferformida DBI). Debido a la elevada incidencia de acidosis láctica. (Ilson Bernard, et al., 1990). Sin embargo, en México se usan las biguanidas principalmente en asociación con sulfonilureas, por un supuesto efecto sumativo y de potenciación de la acción hipoglucemiantes de las primeras.

El cuadro básico de medicamentos de las instituciones del Sector Salud en México incluye sólo tres sulfonilureas, que son: tolbutamida, glibenclamida y clorpropamida. Aunque hay que mencionar que se encuentran en desarrollo otros hipoglucemiantes orales llamados de <segunda generación>, (Zárate Treviño, 1989) los cuales son más potentes que los de primera generación disminuyendo la dosis que se debe de prescribir. (Farrar G.E., et al., 1991) En el cuadro 5.5 se pueden ver cuales son las sulfonilureas de primera y de segunda generación.

Cuadro 4.6 Tipos de Sulfonilureas
(Clark G. Wesley, 1990)

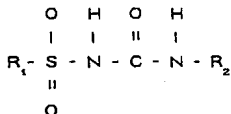


Donde la Clorpropamida, Gliburida y glipzida son los más potentes hipoglucemiantes orales que se encuentran disponibles. (Ponté Ch.,1989)

Si se cambia de terapia de la insulina a los hipoglucemiantes orales, deberá discontinuarse la hormona gradualmente durante un periodo de varios días.Lo anterior no es aplicable a la acetohexamida.

4.3.2.1 SULFONILUREAS

La acción hipoglucemiante de ciertos derivados sulfamídicos fue descubierta por el francés Janbon en 1942. Loubatieres confirmó y amplió la observación, demostrando que el efecto de las sulfonilureas dependía de la presencia de páncreas. La fórmula básica de las sulfonilureas hipoglucemiantes es la siguiente:



La unión del radical sulfona con un grupo ureico o similar parece ser esencial para la actividad hipoglucémica, pero la cuantía y duración del descenso de la glucemia depende específicamente de los grupos R_1 y R_2 .

Las sulfonilureas están indicadas en la Diabetes Mellitus leve que no está asociada a cetosis, cuando la corrección de los factores que la intensifican (obesidad,etc.) no consiguen normalizar las cifras de glucemia.

Los pacientes cuyo padecimiento va a ser tratado con estos fármacos deben someterse a un tratamiento de prueba de 7 días. La disminución de la glucosa sanguínea, de la glucosuria y la desaparición de prurito, poliuria, polidipsia y polifagia son indicativos de que el paciente probablemente puede ser tratado con estos fármacos.

A) FARMACOCINETICA

ABSORCION Y DISTRIBUCION.

Los fármacos hipoglucemiantes se absorben bien por todas las vías, incluido el tracto gastrointestinal, por lo que actúan bien cuando se administran por vía bucal -agentes hipoglucemiantes orales-. La absorción es rápida por dicha vía y una vez ingeridos existe una concentración demostrable en el plasma sanguíneo a los 30 a 60 minutos, para llegar al máximo a las 3 a 5 horas -también máximo efecto-, para descender luego lentamente. En el plasma sanguíneo de alrededor de 95 por ciento.

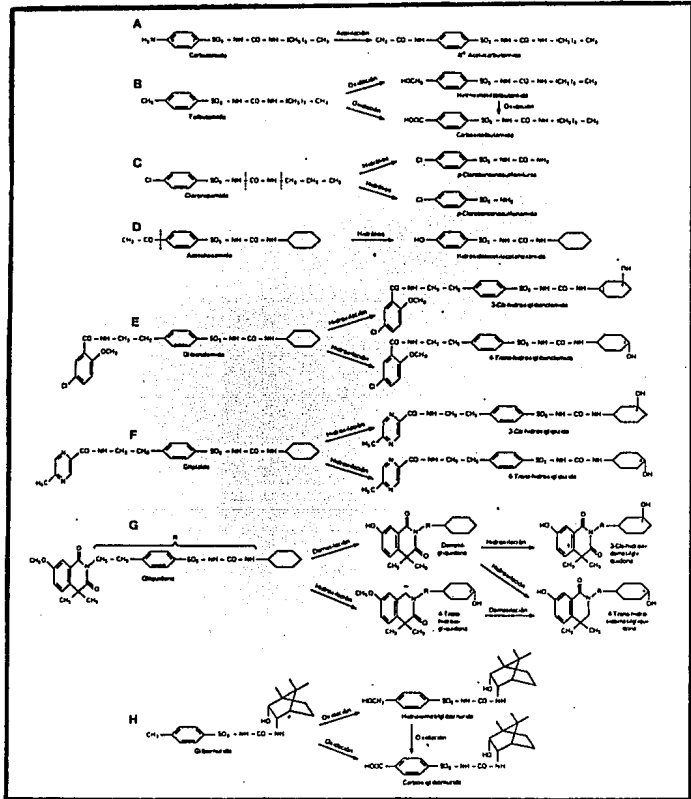
El volumen de distribución de las sulfonilureas es de alrededor de 0.15/kg, es decir que el fármaco se distribuye esencialmente en el líquido extracelular de los órganos.

BIOTRANSFORMACION Y EXCRECION.

A continuación se detallan estos rasgos, teniendo en cuenta que la biotransformación y excreción varían para los distintos compuestos. (Cuadro 4.7. A, B, C, D, E, F, G, H, J).

Cuadro 4.7 Biotransformación de las sulfonilreas

(Litter M., 1989)



1) CARBUTAMIDA.- Esta se acetila en el organismo - al igual que la sulfonamidas-(Cuadro 4.7A) y se excretan en la orina en su forma activa y su metabolito inactivo; la eliminación es lenta, de manera que puede dar lugar a acumulación. La vida media es de 30 horas.

2) TOLBUTAMIDA.- Se oxida rápidamente -carboxilación-(Cuadro 4.7, B) en el hígado y se excreta en la orina en su mayor parte -97 %- en forma de metabolitos inactivos. Su vida media es de alrededor de 6 horas. En la sangre, no existe casi fármaco ya a las 24 horas, lo que obliga a tomas repetidas durante el día.

3) CLORPROPAMIDA.- Sufre la hidrólisis en el organismo con formación de dos metabolitos inactivos (Cuadro. 4.7, C), pero en pequeña proporción y se excreta en la orina en su mayor parte en su forma activa, siendo muy lenta su excreción, por lo que puede producirse acumulación -el fármaco desaparece de la sangre en 10 días-. La cinética es de un compartimento y la vida media es de alrededor de 40 horas, por lo que es suficiente una toma diaria.

4) ACETOHEXAMIDA.-Se metaboliza en el hígado por hidrólisis, con desacetilación, y se excreta por el riñón en su mayor parte como un metabolito (Cuadro.4.7, D), que es un hipoglucemiante muy activo; su velocidad de desaparición es algo menor que para la tolbutamida y su vida media es de alrededor de 6 horas.

5) GLIBENCLAMIDA Y GLIPIZIDA.- Se oxidan en el organismo, con formación de metabolitos inactivos (Cuadro.4.7, E y F) que se excretan en la orina; aunque su vida media no es larga, 5 horas para la primera y 4 horas para la última, su acción es prolongada, por lo que basta una sola toma diaria.

6) GLIQUIDONA.-Se transforma en el organismo por demetilación e hidroxilación (Cuadro.4.7, G) casi totalmente -99%- y los metabolitos formados se excretan en su mayor parte -95%- en las heces y el resto por la orina. La cinética es de un compartimento y la vida media es muy corta, 1.3 horas, lo que obliga por lo menos a dos tomas diarias.

7) GLIBURNURIDA.- Da lugar a una serie de metabolitos inactivos, formándose los principales como en el caso de la tolbutamida (Cuadro.4.7, B y H), y los mismos se excretan por el riñón. La vida media no es prolongada, unas 8 horas, pero la acción sí lo es, siendo por lo general una toma por día.

B) FARMACODINAMIA.(MECANISMO DE ACCION).

Por lo menos tres mecanismos de acción de las sulfonilureas han sido propuestos:(1) Liberación de insulina de las células β . (2) reducción de las concentraciones séricas de glucagón y, (3) un efecto extrapancreático para incrementar el número de receptores para la insulina.

1) Liberación de insulina de las células β pancreáticas: Cuando la terapéutica comienza, la liberación de la insulina preformada es estimulada por la sulfonilurea por medio de un mecanismo desconocido. La síntesis de esta hormona no es estimulada y puede ser reducida. La liberación de la insulina en respuesta al estímulo fisiológico mayor -la glucosa- es acelerada. Sin embargo, hay evidencias de que después de la terapéutica prolongada con sulfonilureas, las concentraciones séricas de insulina ya no son aumentadas por el agente, e inclusive pueden disminuir. Esta observación se complica por el hecho de que la mayoría de las informaciones son obtenidas de las pruebas de tolerancia a la glucosa oral.- una medida no fisiológica de la respuesta pancreática a una descarga de glucosa. Después de ingerir alimentos mixtos que contengan

tanto proteínas como carbohidratos, el efecto benéfico del tratamiento crónico con sulfonilureas por lo general se relaciona con un aumento de los niveles de insulina sérica.

ii) Reducción de las concentraciones séricas de glucagón: En la actualidad se ha establecido que la administración crónica de sulfonilureas a diabéticos no dependientes de insulina reduce la concentración sérica de glucagón. Este fenómeno podría contribuir al efecto hipoglucemiante de los agentes. Aún no se ha esclarecido el mecanismo para este efecto supresor, pero puede comprender una acción directa sobre la secreción de la célula A pancreática o una respuesta homeostática indirecta para incrementar la liberación de insulina o su eficacia.

iii) Aumento en el número de receptores para insulina: Existen pruebas de un aumento en la fijación de insulina a los receptores tisulares durante la terapéutica con sulfonilureas. Sin embargo, en los diabéticos jóvenes dependientes de insulina que no poseen secreción endógena de dicha hormona, la terapéutica con sulfonilureas todavía no ha demostrado mejorar el control de la glucosa sanguínea o incrementar la sensibilidad de la insulina administrada.

C) INDICACIONES Y POSOLOGIA.

Para la selección del hipoglucemiante se deben de considerar las condiciones que a continuación describimos.

EDAD DEL PACIENTE. Los pacientes ancianos son más susceptibles de sufrir hipoglucemia. Las alteraciones propias de la edad pueden limitar la disponibilidad de alimentos, así como el reconocimiento temprano de los síntomas de hipoglucemia. En este grupo es preferible administrar hipoglucemiantes de acción corta, como la tolbutamida, y sin ser una contraindicación formal, se debe evitar los de larga acción como la clorpropamida.

ESTADO CARDIOVASCULAR. La insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial son alteraciones que generalmente van a acompañadas de retención de líquidos y sodio, por tanto, es conveniente no emplear hipoglucemiantes orales, en particular la clorpropamida, que tiene un efecto liberador de la hormona antidiurética, lo que aumenta la retención de líquidos y puede alterar más el trastorno hemodinámico.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y RENAL. En ambas condiciones la depuración de los hipoglucemiantes está comprometida, lo que se traduce en una vida media biológica incierta del medicamento y, en consecuencia, un manejo difícil.

EMBARAZO O LACTANCIA. Ambas situaciones son contraindicaciones formales para el uso de hipoglucemiantes orales.

ALERGIA A LAS SULFAS. Se contraindican las sulfonilureas.

DIABETES MELLITUS TIPO I. Estos pacientes no responden al tratamiento con hipoglucemiantes orales. El uso de hipoglucemiantes exige que haya insulina circulante y por definición, esta falta en la diabetes tipo I. Por tanto, deben manejarse con insulina.

ESTRES. No se debe usar los hipoglucemiantes cuando hay estrés de cualquier naturaleza (infección, traumatismo quirúrgico, etc).

En el cuadro 4.8 podemos encontrar las dosis que se administran generalmente de estos hipoglucemiantes.

El tratamiento con las sulfonilureas, se comienza con la mitad de la dosis usual: en caso de utilizar glibenclámina, glibornurida, gliclazida, clorpropamida o glipizida se recomienda que sea administrada una vez por día, después del desayuno; luego de una semana, de acuerdo con los valores de la glucemia -que se determinara después de ese lapso- y la glucosuria -que debe determinarse diariamente-, se aumentara la dosis si es necesario a la usual, que debe producir un

control de la diabetes, desaparición de la glucosuria y glucemia normal, menor de 140 mg/dl si es posible, o por lo menos menor de 200 mg/dl; en caso contrario se aumenta con el mismo lapso, duplicando o triplicando la dosis usual, en este caso dos tercios de la dosis por la mañana y un tercio después de la cena.

Cuando se utiliza tolbutamida, gliquidona o acetohexamida se empieza con la mitad de la dosis usual 2 veces por día en todos los casos, y se adapta la dosis como en el caso anterior, en dos o tres veces por día.

En el caso de que el paciente recibía insulina previamente al tratamiento con las sulfonilureas y siempre que la dosis diaria de la misma sea menor de 40 UI y se desea administrar los hipoglucemiantes orales, debe disminuirse a la mitad la dosis de la hormona al iniciar el tratamiento de dichos hipoglucemiantes y luego se la va reduciendo lentamente hasta la conversión total del fármaco por vía parenteral a la usada por vía bucal; en estas circunstancias debe vigilarse estrechamente al paciente, con frecuentes determinaciones de la glucemia y examen de orina dos veces por día.

Con lo que respecta a la elección del preparado los más utilizados son la tolbutamida -preparado clásico-, la clorpropamida algo más tóxica que la anterior -, la acetohexamina- sin mayores ventajas sobre la primera- y la glibenclamida -muy potente y poco tóxica-, siendo la ventaja de la segunda y la cuarta la de requerir una sola toma diaria, por lo dicho, pudiendo remplazarse por la glibornurida o la gliclazida, de características semejantes a la anterior, como preparado de segunda elección se tiene la clorpropamida- ya que es más tóxico en los ancianos-. como tercera elección la acetohexamida que requiere por lo menos dos tomas diarias, y por último la tolbutamida que también requiere de varias dosis por día. La glipizida, semejante a la glibenclamida, no posee muchas ventajas sobre ella y en la actualidad no se emplea mucho. En cuanto a la carbutamida se utiliza hoy muy poco por su toxicidad, quedando como preparado de última elección.

**Cuadro 4.8 Posología de las sulfonilureas
(Katzung G.B.,1984)**

Sulfonilurea	Estructura química	Dosis diaria	Duración del efecto (horas)	Preparaciones existentes
Tolbutamida (Orinase)		0.5-3 g en dosis divididas	6-12	Tabletas de 0.5 y 1 g Cápsulas de 0.25 y 0.5 g
Tolazamida (Tolinase)		0.1-0.5 g como dosis única o en dosis divididas	10-14	Tabletas de 0.1, 0.25 y 0.5 g
Tolciclámina [Gliciclámina]® (Diaboral, Tolhexamida)®		0.25-1 g	...	Tabletas de 0.5 g
Glibornurido® [Glibornurida]® (Glutril)®		0.01-0.05 g	...	Tabletas de 0.025 g
Acetohexamida (Dymelor)		0.25-1.5 g como dosis única o en dosis divididas	12-24	Tabletas de 0.25 y 0.5 g
Cloropropamida (Diabinese)		0.1-0.5 g como dosis única	Hasta 60	Tabletas de 0.1 y 0.25 g
Carbutamida® (muchos productos)		0.5 J g	Hasta 60	Tabletas de 0.5 g
Gliburida® [Glibenclámina]® (muchos productos)		0.0025-0.02 g	10-24	Tabletas de 0.0025 y 0.005 g
Glicipida® [Glicianamida]® (Glibense, Minidab, Minoxidab)®		0.0025-0.02 g	3-8	Tabletas de 0.005 g

D) CONTRAINDICACIONES.

Están contraindicadas en la Diabetes tipo I y en general en los casos de absoluta insulino-dependencia. Así mismo debe limitarse su utilización en el caso de insuficiencia hepática y renal y como mencionamos anteriormente en caso de alergia a las sulfas, diabéticas embarazadas, infecciones graves, intervenciones quirúrgicas y desde luego en la presencia de cetoacidosis y coma.

E) REACCIONES ADVERSAS.

* MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES. -Consisten en anorexia, molestias epigástricas, náuseas, vómitos y diarrea.

* ALTERACIONES HEPATICAS. - Consisten en ictericia hepatocelular que se observa especialmente con la carbutamida y alguna vez con la clorpropamida, pero con este último fármaco se trata generalmente de una ictericia colestásica por obstrucción canalicular intrahepática.

* MANIFESTACIONES CUTANEAS. -Son generalmente de tipo alérgico, consisten en erupciones urticarianas, morbiliformes o maculopapulosas, generalmente con prurito; pueden observarse con todas las sulfonilureas, pero sobre todo con la carbutamida, pudiendo existir una hipersensibilidad cruzada entre todas las sulfonilureas.

* TRASTORNOS HEMATICOS. -Estos son raros y consisten en leucopenia, trombocitopenia pudiendo llegar a la granulocitosis y a la anemia aplásica; son manifestaciones muy raras pero se han observado sobre todo con la carbutamida.

* MANIFESTACIONES HIPOGLUCEMICAS. -No son muy frecuentes dado que la potencia de estos agentes no es muy grande, pero pueden observarse con todas las sulfonilureas y algunas veces han sido intensas, sobre todo en ancianos y con los fármacos de acción prolongada como la clorpropamida y la glibenclamida.

* INTOXICACION HIDRICA. - Puede producirse con la clorpropamida debido a su acción antidiurética, y se manifiesta por cefalea, astenia, pudiendo llegar a las convulsiones y coma.

* REACCION DISULFIRAMICA. -Se produce especialmente con la clorpropamida cuando el paciente ingiere alcohol, aparece

generalmente dentro de los 20 min. de esta última ingestión y se manifiesta por rubicundez y calor en la cara, cefalea, taquicardia y opresión en el pecho, siendo semejante a la que produce el disulfuran. (Litter M. 1988)

Debido a la frecuencia de las reacciones adversas, así como a su intensidad la carbutamida, en la actualidad se utiliza poco, mientras que la clorpropamida también en el caso de los ancianos -mayores de 60 años-. En cuanto a los trastornos producidos, se tratan disminuyendo la dosis o suprimiendo el fármaco junto con las medidas sintomáticas correspondientes, debiendo señalarse que las reacciones adversas de las sulfonilureas llegan a penas al 15 % de los casos. En cuanto a la hipoglucemia se trata como en el caso de la insulina.

F) INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

El capítulo de las interacciones medicamentosas representa, dentro del campo de los hipoglucemiantes orales, uno de los que ha recibido mayor atención en estos últimos tiempos. Esto es lógico dada la importancia que puede revestir un incremento en la acción farmacológica de estos medicamentos. La hipoglucemia marcada o incluso el coma franco puede ser el resultado de una interacción medicamentosa muchas veces ni siquiera remotamente pensada. No obstante, actualmente es bien conocido el que muchos medicamentos disminuyen o aumentan la respuesta farmacológica a otros administrados concurrentemente o dentro de un plazo relativamente corto. Esta modificación de la respuesta puede ser debida tanto a interferencia (en un sentido o en otro) en los procesos de absorción, transporte, metabolización y excreción como a una interacción a nivel del receptor o a una alteración de los mecanismos de compensación puestos en juego por el organismo. El resultado es en ciertos casos un incremento en el efecto farmacológico y en otros una disminución del mismo, aunque, por razones de gravedad, destacaremos aquí, sobre todo, las interacciones que resulten en un aumento de este efecto. (S. Eril. 1973).

A continuación en el cuadro 4.9 exponemos los fármacos que tienen interacción con los hipoglucemiantes orales, marcando cuales son los que incrementan y disminuyen la acción hipoglucemiante.

La mayoría son comunes a la insulina, a saber, con los antidepresivos (inhibidores de MAO), fármacos adrenérgicos, bloqueantes beta-adrenérgicos, antihipertensivos, hiperglucemiantes (Glucagón), hormonas tiroideas, corticoesteroides, anticonceptivos orales, pero existen interacciones especiales o exclusivas de las sulfonilureas.

Cuadro 4.9 Interacciones farmacológicas
(Guía Profesional de Medicamentos. 1984)

INCREMENTAN LA ACTIVIDAD HIPOGLUCEMICA	
* Esteroides anabólicos.	* Fenilbutazona.
* Cloranfenicol.	* Salicilatos.
* Clorfibrato.	* Sulfonamidas.
* Guanetidina.	* Anticoagulantes Orales.
* Inhibidores de MAO.	
DISMINUYEN LA RESPUESTA HIPOGLUCEMICA	
* Corticoesteroides	* Glucagón.
* Diuréticos tiazídicos.	* Rifampicina.
PROLONGAN LOS EFECTOS HIPOGLUCEMICOS	
* Bloqueadores beta.	* Clonidina.

ACETAZOLAMIDA.

Aumenta la glucosa sanguínea en los diabéticos que toman hipoglucemiantes orales. (Loebel S., 1986)

AC. ETACRINICO.

Este diurético tiende a elevar los niveles de glucosa sanguínea en diabéticos y prediabéticos. No se conoce su mecanismo de acción. (Goth Andres. .1970)

ALCOHOL.

Hipoglucemia aditiva, reacción semejante a la producida por el disulfiram. (Loebel S. .1986)

ALOPURINOL.

Incrementa la acción hipoglucémica (Desmayo, debilidad, sudoración, cefalea, palpitaciones, confusión, taquicardia, ataxia, trastornos visuales, etc. Se debe vigilar estrechamente la glucemia y ajustar el hipoglucemiante. (Shor Pinsky Velul. .1991)

ANTICOAGULANTES ORALES.

Entre estos el dicumarol incrementa el efecto de los hipoglucemiantes por disminución en la degradación hepática y disminución en la unión de proteínas plasmáticas. (Loebel S. .1986)

AZOPROPAZON.

Provoca severos episodios de hipoglucemia llegando hasta el coma, inhibe el metabolismo hepático de la tolbutamida. (Goth Andres. .1970)

BARBITURICOS.

Los hipoglucemiantes incrementan el efecto de los barbituricos. (Loebel S. .1986)

CLOFIBRATO.

Es un fármaco hipolipidémico, que es capaz de aumentar la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas, lo que puede deberse a una competición por la unión con las proteínas plasmáticas. (Litter M. .1986)

CLOSPANFENICOL.

Incrementa el efecto de los hipoglucemiantes orales por disminución en la degradación hepática. (Loebel S. ,1986)

CLOPTALIDONA.

Es un diurético que incrementa los niveles de glucosa sanguínea. (Goth Andres. ,1970)

ESTEROIDES ANABOLICOS.

Estos fármacos aumentan la respuesta hipoglucemiante, posiblemente por inhibición de su metabolismo. (Litter M. ,1988)

FENCLOFENAC.

Cuando se utiliza conjuntamente con clorpramida-metformin incrementa el efecto hipoglucemico de estos dos últimos. (Goth Andres. ,1970)

FENILBUTAZONA.

Aumenta el efecto de los hipoglucemiantes orales por disminución en la degradación hepática y disminución en la unión a proteínas plasmáticas.

FENIRAMIDOL.

Aumenta el efecto de los hipoglucemiantes orales por que se da una disminución en la degradación hepática y en la unión a proteínas plasmáticas. (Loebel S. ,1986)

GLUCAGON.

Antagoniza los efectos de los hipoglucemiantes orales.

HEPARINA.

Cuando se utiliza con Glipizida se ha visto que disminuye el riesgo de hipoglucemia, pero se requiere de mayor información que avale esto. (Goth Andres. ,1970)

INHIBIDORES DE MAO.

Intensifican la respuesta hipoglucémica. (Bevan J. A. ,1982)

PENTAMIDINA.

Este fármaco puede causar una hipoglucemia significativa.
(T.Herfindal., 1975)

PROBENECID.

Aumenta el efecto de los hipoglucemiantes orales, debido a una disminución en la excreción renal. (Loebel S., 1986)

PROPRANOLOL.

Potencializa la acción hipoglucémica de las sulfonilureas. (Craig R.C.H., 1985)

RIFAMPICINA.

Es un fármaco antituberculoso que es capaz de estimular el metabolismo de los hipoglucemiantes a nivel de los microsomas hepáticos, con disminución de su actividad hipoglucemiante.
(Litter M., 1988)

SALICILATOS.

Incrementan el efecto de los hipoglucemiantes por disminución en la unión a proteínas plasmáticas.

SULFONAMIDAS.

Provocan aumento de la hipoglucemia por la disminución en la unión a proteínas plasmáticas. (Loebel S., 1986)

TIACIDICOS.

Aumentan los requisitos de sulfonilureas.

TRIAMTEREN.

Es un diurético que aumenta los niveles de glucosa sanguínea.

TRIMOXAZOLE.

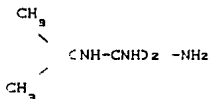
Cuando se utiliza con clorpropamida incrementa el riesgo de hipoglucemia, por lo que se recomienda reducir la dosis del hipoglucemiante.

VERAPAMIL.

Cuando se indica con glibenclamida se observó que incremento los niveles plasmáticos de glibenclamida. (Goth Andres., 1970)

4.3.2.2 BIGUANIDAS.

La acción hipoglucémica de este tipo de fármacos fue descrita por Ungar en 1957. No están relacionados con las sulfonilureas y el grupo químico es una biguanida condensada, que ha sido combinada con varias cadenas laterales para formar compuestos como la fenetilbiguanida (Ferformin) y la dimetilbiguanida (Metformin). Metformin:



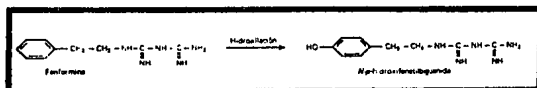
No se conoce con certeza la forma en que estos fármacos disminuyen la glucemia, pero su acción no depende de la presencia de tejido insular funcionante. (Oakley W.G., 1989)

A) FARMACOCINETICA.

Su biotransformación y excreción son distintas de las sulfonilureas. Así se tiene: a) La ferformina se oxida en el organismo parcialmente -hidroxilación del anillo bencénico-, Cuadro 4.9 y el fármaco y su metabolito se excretan en la orina en forma rápida y la vida media es de 7 horas y si se emplean las cápsulas de acción sostenida (absorción lenta), 14 horas; b) la buformina no se metaboliza en el organismo y se excreta en la orina como tal, siendo la vida media alrededor de 5 horas; c) la metformina prácticamente no se metaboliza y se excreta en la orina, siendo la cinética correspondiente a un modelo de dos compartimentos, y la vida

media de la fase de distribución es de 17 minutos y la fase de eliminación 1.5 horas. Son fármacos de acción fugaz, siendo conveniente la administración de preparados de acción prolongada para poder realizar una toma diaria.

Cuadro 4.10 Biotransformación del fenformin
(Litter M., 1988)



B) FARMACODINAMIA.(MECANISMO DE ACCION)

Todavía no se obtiene una explicación del mecanismo de los efectos de las biguanidas. Su acción sanguínea de reducción de la glucosa no depende de la presencia de células B pancreáticas funcionantes. La glucosa no disminuye en los sujetos normales después de una noche de ayuno, pero la glucosa sanguínea postprandial es considerablemente menor, así como hiperglucemia postprandial después de la administración de biguanidas; sin embargo esencialmente se desconoce la hipoglucemia durante el tratamiento con estos agentes. Por lo tanto, los medicamentos podrían denominarse en forma más apropiada como <<euglucémicos>> más que agentes hipoglucemiantes. Los mecanismos de acción propuestos en la actualidad para este grupo son:

- 1) Estimulación directa de la glucólisis en los tejidos periféricos, con aumento en la remoción de glucosa de la sangre;
- 2) Gluconeogénesis hepática reducida;
- 3) Absorción de glucosa a menor velocidad en las vías gastrointestinales
- 4) Inhibición de las concentraciones plasmáticas de glucagón. (Katzung G.B., 1984)

El Estiman la glucoólisis anaerobia con formación de ácido láctico. (Litter M.,1988)



G) INDICACIONES Y POSOLOGIA.

Actualmente se usan poco, sobre todo por el peligro -aunque remoto- de la acidosis láctica. Ya que no estimulan la secreción de insulina como las sulfonilureas, deben considerarse en segundo lugar con respecto a esta últimas, generalmente asociadas a ellas si la diabetes no puede ser controlada con las sulfonilureas solas -sinergismo de suma- ; también pueden utilizarse en los diabéticos obesos, ya que provoca un descenso de peso. De las biguanidas, la metformina es la de elección pues es la que produce con menor frecuencia la acidosis láctica . Las dosis habituales las podemos ver en el cuadro 4.11

En caso de fracaso del tratamiento combinado -biguanidas y sulfonilureas- falta de control de la diabetes, debe recurrirse a la insulina. Las biguanidas se emplean solas en los casos de diabéticos muy obesos que no pueden ser controlados con dieta pobre en calorías en cuyo caso las dosis son las mismas que para el caso anterior.(Litter M.,1988)

Cuadro 4.11 Posología de las biguanidas.

(Katzung G. B. , 1984)

Biguanida		Dosis diaria	Duración del efecto (horas)	Preparaciones existentes
Fenformin (DBI, Metrol)		0.025-0.15 g como dosis única o en dosis divididas	4 a 8-14	Tabletas de 0.025 g Cápsulas de desintegración cronometrada, de 0.05 y 0.1 g
Buformin	$\text{CH}_2 - (\text{CH}_2)_2 - \text{NH} -$	0.05-0.3 g en dosis divididas	...	Tabletas de 0.05 g Tabletas de acción sostenida de 0.1 g
Metformin	$(\text{CH}_2)_6 - \text{NH} -$	1-3 g en dosis divididas	..	Tabletas de 0.5 g Tabletas de acción sostenida de 0.85 g

D) CONTRAINDICACIONES.

Estan contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardiaca o con daño renal, hepático o en aquellos casos que puede predisponer a acidosis láctica, como pueden ser hemorragias, ingestión de alcohol, septicemia, shock y embarazo. El uso de ferformin esta contraindicado en la presencia de cualquier estado de isquemia. (Herfindal T., et al., 1975)

Además no se debe de utilizar en individuos de más de sesenta años y en aquellos que presentes disfunción cardiopulmonar crónica, que predisponen a anoxia tisular.

E) REACCIONES ADVERSAS.

Las biguanidas son capaces de producir trastornos gastrointestinales, acidosis láctica e hipoglucemia algunas veces.

Las manifestaciones gastrointestinales a saber, anorexia, náuseas, vómitos, cólicos y diarrea, ocurren con mayor frecuencia que con las sulfonilureas, lo que limita el uso de dosis elevadas, que podrian ser más activas que las corrientemente utilizadas: se obvian disminuyendo la dosis.

La acidosis láctica - exceso de ácido láctico en el plasma sanguíneo - es rara, pero puede ser mortal, se observa especialmente con la ferformina y es algo menos frecuente con la buformina y sobre todo con la metformina. Se trata esencialmente por la inyección intravenosa de bicarbonato de sodio.

La hipoglucemia es muy poco frecuente y nunca es grave, cediendo rápidamente a la ingestión de azúcar. (Litter M., 1982)

F) INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.

ALCOHOL.

Se incrementa el riesgo de acidosis láctica ya que el ferformin y el alcohol compiten por el camino metabólico involucrado en la conversión de lactato a piruvato.

PECLOFENAC.

Potencia la hipoglucemia al interactuar con la clorpropamida-metformin. (Griffin J.P., 1984)

TETRACICLINAS.

Contribuyen a la acidosis láctica en pacientes que reciben fenformina.

4.4 ULTIMOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE DIABETICO.

Son muchos los puntos que se están investigando para la creación de instrumentos o mecanismos que nos permitan dar una mejor calidad de vida al paciente diabético como pueden ser los siguientes:

4.4.1 PANCREAS ENDOCRINO ARTIFICIAL.

El tratamiento de la DMID ha motivado a la creación de instrumentos como el páncreas endocrino artificial o sistema de asa cerrada (closep loop system) (Albisser A.M., 1982) Se supone que este dispositivo reduce el peligro de hiper e hipoglucemia (Freiffer E., 1988) Básicamente consta de un autoanalizador de glucosa, que va determinando continuamente los niveles de glucosa en sangre recogidos por un sensor introducido en una vía venosa del paciente (Heep H. D. et al., 1979). El ordenador de glucosa está conectado con un microordenador que calcula el ritmo de infusión de dextrosa o insulina cada minuto. De esta manera se infunden glucosa o insulina con unas determinadas pautas, con lo que se consigue mantener una permanente situación de normoglucemia. Así mismo se dispone de un registro que va monitorizando el tiempo real

cada minuto, la concentración de glucosa en sangre más elevada del último minuto, la cantidad de insulina utilizada desde el principio del tratamiento. La sangre es continuamente extraída del paciente a través de un catéter de doble luz, permitiendo la mezcla de la sangre; la heparina añadida, que es necesaria para la prevención de la coagulación de la sangre en el catéter.

El principal obstáculo de este dispositivo se relaciona con la biocompatibilidad de la membrana interna del páncreas bioartificial, (Reach G., 1990) por lo que, cuando sea superado este problema, así como algunos problemas técnicos, podría demostrar su enorme utilidad en la resolución de situaciones clínicas que requieren de mejor control glucémico posible. Como podría ser su uso en:

- * La determinación de los requerimientos diarios de insulina en DMID.
- * En la inducción de la fase de remisión en diabéticos juveniles de reciente diagnóstico.
- * En el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
- * En el control glucémico durante la cirugía.
- * En el control glucémico de la diabética gestante y en el parto.
- * En el diagnóstico y tratamiento del insulinoma.

4.4.2 PANCREAS ARTIFICIAL EXTERNO.

Actualmente se cuenta con el páncreas artificial externo el cual usa un sistema de liberación de asa abierta, el que se indica para el control en diabéticos que presentan complicaciones crónicas. (Selam J.L. and M.A. Charles., 1990)

4.4.3 TRANSPLANTACION PANCREATICA.

Además de los regimenes antes mencionados tenemos que es muy útil la trasplatación pancreática como un tratamiento para diabetes mellitus insulín dependiente tipo I, la cual, se ha incrementado mucho recientemente. De 1967 a Agosto de 1990 un total de 2735 trasplantes fueron registrados. De donde 446 casos registrados en 1989 y 554 a Agosto de 1990, representan el 35 % de un total en un espacio de solo 20 meses. Esto surge de una reciente técnica la cual es atribuida a la disponibilidad de fármacos inmunosupresores, el refinamiento de las técnicas quirúrgicas y el mejoramiento de injertos con lo que el porcentaje de sobrevivientes se ha incrementado. El trasplante de páncreas puede dar un beneficio positivo en neuropatías y nefropatías en el diabético lo que puede mejorar la calidad de vida del diabético. (Brown Elizabeth., 1991) Aunque existen estudios que muestran un aumento en la contrarregulación de la glucosa después de la trasplatación del páncreas lo que predispone al paciente a sufrir severas hipoglucemias (Bolinder J., et al., 1991), además de la liberación enzimática del páncreas exocrino, con los peligros de fistulización e infección que comporta (peritonitis) y el rechazo del tejido trasplataado.

Solo se justifica la trasplatación pancreática cuando los diferentes métodos de administración de insulina no proveen un buen control metabólico que prevenga las serias complicaciones de retinopatía, neuropatía, nefropatía y daño vascular prematuro que causa morbilidad y mortalidad elevada de pacientes diabéticos. (Editorials., 1990) Por último mencionaremos que el trasplante de páncreas es hasta hoy una técnica al alcance de unos pocos centros y grupos de trabajo de alta especialización. (Moncada Lorenzo., 1984)

5. PRINCIPALES COMPLICACIONES EN EL PACIENTE DIABÉTICO.

Los mecanismos patogénicos de las complicaciones de la diabetes mellitus no se entienden apropiadamente, considerando que algunos pacientes se desarrollan más tempranamente que otros, bajo control similar. (Malacara Manuel, et al., 1991). Por otro lado la mayoría de los diabéticos mueren a causa de las complicaciones degenerativas de la enfermedad. De 7 a 10 % de las muertes de los diabéticos son resultado directo de la diabetes, como las causadas por cetoacidosis e hipoglucemia. Durante muchos años se creyó que la hiperglucemia no se relacionaba con las complicaciones, por lo cual no se consideraba importante un control estricto.

En los últimos 10 a 15 años muchos estudios han demostrado una clara relación entre hiperglucemia y complicaciones microvasculares, así como neuropatía. La frecuente aparición de retinopatía junto con nefropatía y neuropatía ha dado lugar al término < triopatía >, el cual parece ser adecuado. (Olson. O. Charles., 1985)

Ultimamente se ha reportado que las principales causas del incremento en la morbilidad y mortalidad en diabéticos son las complicaciones crónicas de las enfermedades expuestas en el cuadro 5.1. (Duckworth William C., 1991).

Los factores que determinan el riesgo de complicaciones degenerativas parecen ser la duración y la intensidad de la diabetes, en particular de la hipoglucemia. (Lebovitz. E. Harold., 1991).

Aunque la triopatía mencionada anteriormente se aplica más a la DMID, alteraciones similares no son raras en la DMNID. Sin embargo, la neuropatía puede ser frecuente y grave en el paciente con DMNID que presenta hiperglucemia crónica. Por tanto, es importante dirigir los esfuerzos a establecer la normoglucemia en todos los diabéticos y tratar de evitar la

Cuadro 5.1 Complicaciones crónicas de la diabetes Mellitus.

(Duckworth William C. 1991).

- Esencialmente específicas de diabetes (Causadas por hiperglucemia)
 - Retinopatía.
 - Nefropatía.
 - Neuropatía.

- No específicas de diabetes (Pero su incidencia y severidad es incrementada por la diabetes.)
 - Arteriosclerosis.
 - Enfermedades coronarias arteriales.
 - Enfermedades cerebrovascular.
 - Enfermedad periperiferal vascular.

 - Infecciones.

hiperlipemia en los diabéticos de cualquier edad. (Olson O. Charles., 1985) Un mecanismo involucrado en la patogénesis de las complicaciones diabéticas es el sorbitol, (Duckworth C. William ., 1991) generado por la hiperglucemia. A medida que la concentración de glucosa aumenta, tal como sucede en diabéticos descontrolados, es mayor la actividad de la aldosa reductasa (J. Zenon III Golden, et al., 1990). Esta enzima participa en la síntesis de polioles y es altamente dependiente de glucosa convirtiéndola en sorbitol dentro de las células que no necesitan insulina para captarla como eritrocitos, cristalino, córnea, sistema nervioso, células de Schwann, endotelio capilar y otros tejidos. (Flores Lozano F. 1990)



Otro factor causal en las complicaciones degenerativas de la diabetes es la glucosilación y engrosamiento de la membrana basal capilar (CBMT) donde el CBMT es el transtorno

principal de la microangiopatía, que afecta sobre todo a la retina y a los riñones, así como a otros tejidos. Spiro fue el primer investigador que observó que la hiperglucemia estimulaba la unión de moléculas de glucosa a las proteínas, fenómeno conocido como glucosilación. Las glucoproteínas son un constituyente normal de las membranas celulares, y sólo en un ambiente de hiperglucemia muestran glucosilación excesiva, con el consiguiente engrosamiento y trastorno funcional de la membrana. (Olson O. Charles., 1985).

5.1 RETINOPATIA.

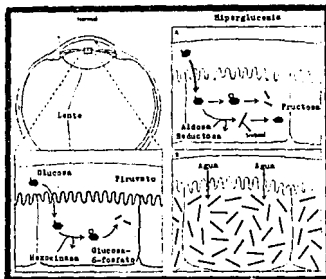
La importancia de valorar frecuentemente y detectar estadios tempranos de los problemas visuales en los diabéticos se deriva de los siguientes datos epidemiológicos: la incidencia de ceguera por retinopatía diabética aumenta y ocupa la principal causa de nuevos casos; además se ha encontrado que el 50 % de los diabéticos tienen retinopatía 10 años después de su diagnóstico. Los síntomas visuales se hacen patentes hasta que ocurre un grado avanzado de daño retiniano. Así, el paciente debe ser informado de la posibilidad de daño visual, por lo tanto, el paciente debe saber que la hipertensión arterial y otros trastornos, como el glaucoma, pueden empeorar la retinopatía y que el diagnóstico oportuno de estas condiciones es muy importante. (Zarate Treviño A., 1989)

5.1.1 MECANISMO INVOLUCRADO EN LA RETINOPATIA.

Como mencionamos anteriormente el mecanismo involucrado en la retinopatía es la vía del sorbitol. Donde una vez acumulado el sorbitol dentro de las células, se convierte lentamente en fructosa (ver figura 5.1), y posteriormente en glucosa. El sorbitol es un poliol de elevado peso molecular que aumenta la osmolaridad ocasionando edema intracelular, lo que conduce a cambios de refracción del cristalino (visión borrosa y cataratas) (J. Zenon III Golden., 1990), retardo en la cicatrización de la córnea, etc. (Flores Lozano F., 1990)

Figura 5: Comparación del metabolismo normal de la glucosa y el efecto que eventualmente termina en cataratas donde la hiperglucemia contribuye a las complicaciones de la diabetes.

Normalmente (izq), la glucosa entra a las células donde es fosforilada, iniciándose la ruta glucolítica. Cuando la glucosa está elevada (derecha), algo de el exceso es transformado en sorbitol (A) vía aldosa-reductasa. Subsecuentemente se convierte en fructosa lentamente en presencia de sorbitol. El resultado es un gradiente osmótico que favorece la entrada de agua (B) con la consecuente destrucción celular. (Duckworth C.W., 1991)



Es posible lograr la inhibición de la aldosa reductasa mediante el sorbinil, medicamento que bloquea la vía del sorbitol, y previene las complicaciones diabéticas en tanto que aún no sean clínicamente evidentes. (Flores Lozano F., 1990) La acción de los inhibidores de la aldosa reductasa involucra un mecanismo competitivo por la aldosa reductasa y consecuentemente se bloquea la producción de sorbitol, los tres inhibidores que se están estudiando son: Sorbinil, Statil y Tolrestat. (J. Zenon III Golden., 1990).

Las lesiones elementales de la Retinopatía diabética incluyen:

- 1.-Microaneurismas. (Constituyen dilataciones sacciformes aisladas de capilares de retina y coroides, que aparecen como pequeñas manchas rojas con el oftalmoscopio). (Robbins L. Stanley., 1978).
- 2.-Exudados:
 - *Duros.
 - *Algodonosos: Ocurren más frecuentemente si la diabetes Mellitus se asocia con hipertensión.
- 3.-Hemorragias.
- 4.-Neoformación vascular: Es la formación de nuevos vasos.

5.12 TRATAMIENTO DE LA RETINOPATIA DIABETICA.

En primer lugar y muy importante: Un adecuado seguimiento de la diabetes, ya que un control metabólico adecuado generalmente retrasa el inicio de la retinopatía y reduce la gravedad de la misma.

* Tratamiento médico.

-Fármacos angioprotectores como el Dobesilato cálcico utilizado, aunque de dudosa eficacia.

-También se utilizan antiagregantes plaquetarios (por el papel que desempeñan las plaquetas en la patogenia de la trombosis vascular), como el ácido salicílico, nicergolina, piridinoicarbamato, etc.

* Fotocoagulación retiniana.

-Se utiliza para evitar que la retinopatía diabética avance. Consiste en destruir zonas de la retina mediante absorción de calor, para conservar la función de la retina restante. Su fundamento es empírico.

Puede realizarse mediante lámparas de xenon o láser. (Lawrence IRand, 1991).

* La Vitrectomía.

- Consiste en la extirpación del vítreo patológico y sustitución por material transparente.

Es el único procedimiento que restaura la claridad de los ojos en una hemorragia vítrea.

5.1.3 OTRAS COMPLICACIONES OCULARES EN LA DIABETES MELLITUS.

1.- Anormalidad en cristalino.

-Alteración transitoria del poder de refracción.

-Formación de opacidades: Cataratas.

La catarata puede ocurrir en pacientes diabéticos jóvenes. Así mismo madura más rápidamente en diabéticos. Se piensa que la hiperglucemia es cataratogénica.

El tratamiento implica la extirpación quirúrgica.

2.-La diabetes mellitus puede afectar a casi todos los tejidos del globo ocular y aunque la afectación se da preferentemente en retina y cristalino, también pueden afectarse la córnea, iris, cuerpo ciliar y conjuntiva.

5.2 NEFROPATIA.

La nefropatía es una afección de los capilares - engrosamiento de la membrana basal - y da lugar a lesiones en el riñón (glomerulosclerosis), que lleva a la insuficiencia renal. (Litter Manuel., 1988).

La nefropatía es considerada como una seria complicación microvascular especialmente en pacientes con DMID. (S.Reddi

Allurv.,1990).La proporción de diabéticos que presentan daño renal se ha calculado entre 5 y 10 % de los casos de diabetes mellitus no insulino dependientes y 50 % en los casos de diabetes tipo I o DMID., después de 20 años de haberse hecho el diagnóstico.

El riñón es un órgano particularmente susceptible de presentar daño en los diabéticos, ya que además del producido propiamente por la enfermedad se agregan otros, como son hipertensión arterial, aterosclerosis, vejiga neurogénica e infecciones repetidas del aparato urogenital. (Zarate Treviño A. 1989). Existen ciertos investigadores que proponen que hay susceptibilidad genética para la nefropatía (Seaquis E.R., et al., 1989), pero se considera que para poder establecer los diferentes tipos de riesgos de este tipo de complicaciones es importante realizar estudios que esten orientados hacia este propósito.(Malacara Manuel., et al., 1991).

La anatomía Patológica de la Nefropatía diabética se resumen en el cuadro 5.2

Cuadro 5.2. Anatomía de la patología de la Nefropatía Diabética.
(Zarate Treviño.,1989)

- | |
|--|
| <p>a) Lesiones siempre presentes:
-Engrosamiento de la membrana basal glomerular.
-Ensanchamiento mesangial con aumento de la matriz mesangial (glomeruloesclerosis).</p> <p>b) Lesiones a menudo presentes:
-Nódulos de Kimmelsteil-Wilson:(glomeruloesclerosis nodular);Son patognomónicos de la Nefropatía diabética.
-Hialización de las arteriolas aferentes y eferentes del glomérulo.</p> <p>c) Lesiones a veces presentes:
-Lesiones hialinas exudativas subendoteliales (Mauer).</p> |
|--|

Se sabe que la nefropatía diabética es irreversible en los seres humanos; nunca se ha informado de recuperación o curación.

El fenómeno patológico consiste en alteraciones del glomérulo, túbulo renal y árbol arterial. Además, hay engrosamiento de la membrana basal que afecta a los capilares glomerulares y al epitelio de los túbulos renales. El cuadro degenerativo se completa con una combinación de arteriosclerosis y arteriolosclerosis. (O. Olson Charles., 1985)

Se dice que la proteinuria es un punto que nos indica la nefropatía diabética donde convencionalmente se considera que la proteinuria se presenta cuando el total de excreción de proteínas excede 0.5 g / 24 Hrs. (Crabbe C., 1987).

La normoglucemia parece que puede detener las lesiones glomerulares y revertir las complicaciones iniciales. Pero las lesiones más avanzadas glomerulares son resistentes al tratamiento.

5.2.1 CARACTERISTICAS CLÍNICAS DE LA NEFROPATIA DIABÉTICA.

* La proteinuria es la alteración más precoz. En un principio es intermitente. En esta fase, el control adecuado de la diabetes puede hacer irreversible la existencia de proteinuria. Con el tiempo la proteinuria puede hacerse continua.

* El edema es uno de los primeros signos de nefropatía diabética.

* En ocasiones la nefropatía diabética se manifiesta clínicamente como un Síndrome nefrótico (proteinuria, hipoproteinemia, edemas e hiperlipemia).

* La hipertensión arterial suele aparecer cuando la insuficiencia renal está más avanzada. Algunos estudios sugieren que la nefropatía es causa de hipertensión en DMID. (Florkowski C.M.,1991).

* La función renal puede permanecer inalterada durante largo tiempo y posteriormente empeorar hasta presentarse una insuficiencia renal.

En general los pacientes diabéticos con insuficiencia renal avanzada son pacientes muy afectados clínicamente por otras complicaciones micro y también macroangiopáticas.

5.2.2 TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA.

1. Es fundamental el buen control metabólico.

* Se debe modificar la dieta dependiendo del grado de afectación de la nefropatía, por lo que, una dieta baja en proteínas nos ayuda a retardar el daño de la función renal, por lo que habrá peligro de hipoglucemias.

* Debemos tener en cuenta que tanto la vida media de los antidiabéticos orales, como la insulina aumenta en la insuficiencia renal, por lo que habrá peligro de hipoglucemias.

* Los antidiabéticos orales pueden provocar hipoglucemias prolongadas, por lo cual es mejor evitar su uso en la insuficiencia renal.

2. Así mismo, al igual que cualquier otra nefropatía, precisará del tratamiento general de insuficiencia renal. (Rocher Leslie., 1990).

De lo antes expuesto podemos concluir que un tratamiento que normalice la presión sanguínea, la reducción en la ingesta de

proteínas, y un control de la hiperglucemia muestran un retardo en el progreso de nefropatía diabética. (Narins G.,1991).

5.2.3 OTRAS COMPLICACIONES RENALES ASOCIADAS A LA DIABETES MELLITUS SON:

- * Necrosis papilar renal: se caracteriza por la destrucción de una o varias papilas renales.
- * La presencia de infecciones urinarias de repetición con o sin pielonefritis aguda o crónica.

5.3 NEUROPATIA.

La neuropatía es la causa más frecuente de incapacidad y la que más empeora la <calidad de vida> del diabético.(Zárata Treviño., 1989).

La neuropatía deriva de la vía metabólica del sorbitol o de la isquemia debida a enfermedad vascular. La neuropatía diabética involucra más frecuentemente a los nervios periféricos, pero puede afectar cualquier nervio. Las manifestaciones de la neuropatía diabética incluyen trastornos sexuales en el varón, atonía gástrica, diarrea nocturna, incontinencia fecal, hipotensión ortostática, vejiga neurógena y pérdida de la sensación como veremos a continuación.(Gennaro R. Alfonso.,et al.,1990).

5.3.1 MECANISMO INVOLUCRADO EN LA NEUROPATIA.

Aún no se conoce la causa exacta de la neuropatía, pero una de las teorías vigentes es la relacionada con la formación del sorbitol. Se ha demostrado que en la neuropatía hay una pérdida de fibras nerviosas grandes de conducción rápida y desmielinización segmentaria de las fibras nerviosas. Esto da origen a la disminución de la velocidad de

conducción, la cual parece estar relacionada con las concentraciones altas de glucosa, acumulación de sorbitol y fructosa, y una alteración concomitante del metabolismo del mioinositol nervioso, pero son necesarios más estudios para determinar la patogenia exacta. (Olson O. Charles, 1985).

En un cierto número de casos las lesiones del sistema nervioso observadas en la diabetes evolucionan de forma crónica y no son totalmente curables. (Trémolières J., 1974).

Las lesiones histológicas incluyen:

- Pérdida axonal.
- Desmielinización segmentaria con posterior remielinización (Aunque el nervio no llega a recuperar su estructura normal).
- Alteraciones degenerativas de la unión neuromuscular, etc.

Las manifestaciones clínicas pueden dividirse en síntomas y signos sensitivos, motores o mixtos o autónomos.

5.3.2 CLASIFICACION DE LA NEUROPATIA.

1. Polineuropatía distal simétrica, principalmente sensorial.

Es la forma más frecuente de neuropatía diabética. En la exploración suele objetivarse una pérdida de reflejos. En ocasiones hay una pérdida de sensibilidad táctil y dolorosa, principalmente en el pie.

2. Neuropatía autonómica o vegetativa. Puede dar lugar a distintos cuadros como son:

- a) Transtornos en la sudoración.
- b) Dificultades en la termorregulación.
- c) Alteraciones pupilares: Respuesta perezosa o ausente a la luz.
- d) Disturbios cardiovasculares. Hipotensión ortostática.
- e) Neuropatía digestiva: Es frecuente la aparición de cuadros diarreicos, con heces líquidas, de predominio nocturno o

entre comidas. (Kalu I. et al., 1990).

En ocasiones ritmo alternante entre episodios de diarrea y estreñimiento.

Dilatación atónica del estómago.

Incontigencia fecal, etc.

f) Aparato genito-urinario.

En los hombres es frecuente la aparición de impotencia con dificultades en la erección y/o eyaculación. (Trémolieres J., 1974. Broderick A.G., 1990).

Vejiga neurogénica. Vejiga dilatada, atónica, que favorece la aparición de infecciones urinarias. (Olson O. Charles., 1985).

3. Mononeuropatía diabética: Con pérdida de función o parálisis de un único nervio craneal, espinal o periférico.

4. Amiotrofia diabética: Fundamentalmente motora y afectación proximal y asimétrica.

Clinicamente se manifiesta por astenia y atrofia muscular dolorosa, con pérdida de los reflejos. Generalmente con sensibilidad normal.

5.3.3 TRATAMIENTO.

1. El buen control glucémico es fundamental para la prevención de la neuropatía diabética.

Aunque se ha demostrado que un buen control glucémico produce una mejoría en el nervio motor pero no en el nervio sensitivo.

2. Tratamiento sintomático.

* Si la afectación motora es importante la fisioterapia puede

ser útil.

* El tratamiento de los síntomas sensitivos es difícil, sobre todo el tratamiento del dolor. Se pueden emplear Carbamacepina o Difenil-Hidantoína.

* En los casos de diarrea, algunos antibióticos de amplio espectro, clonidina oral y tópica y los análogos de la somatostatina pueden ser efectivos. (Kalu I. et al., 1990).

* En caso de vejiga neurogénica debe indicársele gimnasia vesical.

* El tratamiento de la impotencia no es satisfactorio pero se están realizando investigaciones sobre implantes quirúrgicos. (Olson O. Charles., 1985).

A continuación hablaremos de las complicaciones no específicas de la diabetes pero que su incidencia y severidad es incrementada por la diabetes. (Macroangiopatías).

5.4 ARTERIOSCLEROSIS.

La acción biológica de la insulina (y glucosa) en el tejido arterial sugiere que la hiperglucemia e hiperinsulinismo pueden promover el desarrollo de aterosclerosis. (W. Stout., 1991. W. Rooke., 1990 y J. Krolewski 1991).

La arterioesclerosis de las arterias coronarias, de las arterias cerebrales y de las arterias de las extremidades inferiores representan la mayor causa de morbilidad en el paciente diabético. De ahí su importancia en la prevención de dichas complicaciones.

La arteriosclerosis generalmente avanza más rápidamente en el paciente diabético y ocurre a edades más tempranas de la vida. Esta aceleración de la arteriosclerosis es debida a varios factores:

- *Hiperglucemia.
- *Hiperlipemia (C. Simonson Donald, 1991).
- *Hipertensión.
- *Obesidad.
- *Hipercoagulabilidad de la sangre.
- *Tabaquismo.
- *Sedentarismo.

Son factores de riesgo de la enfermedad vascular tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos, pero los cuatro primeros se dan frecuentemente asociados a la diabetes mellitus.

La arteriosclerosis se produce primero por un daño en el endotelio vascular con la coexistencia de varios factores como son el aumento de los lípidos, la hipertensión arterial, complejos circulantes antígeno-anticuerpo, etc.

En segundo lugar se produce adhesión y agregación plaquetaria en el área dañada.

Posteriormente se produce una proliferación de células de músculo liso dentro de la íntima y de la luz del vaso.

Así mismo ocurre un depósito de lípidos en la célula endotelial.

Finalmente se forma la placa o ateroma, compuesta por lípidos, plaquetas, células musculares y detritos celulares.

La prevención de la enfermedad arterioesclerótica en la Diabetes Mellitus irá dirigida a disminuir los factores de riesgo:

- Manteniendo un buen control glucémico.
- Tratando la hiperglucemia y la hipertensión.
- Corrigiendo la obesidad.
- Suprimiendo el tabaco.
- Mediante ejercicio físico programado.

5.4.1 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL.

1. Como ya hemos indicado anteriormente, el aspecto más importante es el de la prevención.

-Tratando la Diabetes Mellitus.

-Reduciendo los factores de riesgo.

2. El tratamiento de la enfermedad coronaria y de la enfermedad cerebro-vascular será el mismo en pacientes diabéticos y no diabéticos, añadiendo a los primeros el tratamiento específico de su D.M.. Debe evitarse la aparición de hipoglucemias.

3. En cuanto al tratamiento de la enfermedad arterial periférica, el tratamiento fundamental es quirúrgico (a parte de tratar su D.M.) mediante:

-Técnicas de cirugía arterial reconstructiva: By-Pass.

-Simpatectomía lumbar.

-En ocasiones habrá que llegar a la amputación.

5.5 PIE DIABETICO.

Las lesiones del pie en la diabetes mellitus puede deberse a neuropatía periférica, isquemia o ambas causas, pudiéndose complicar por la presencia de una infección; por ello que lo consideremos hasta el último. (E.Pecoraro Roger.,1991).

Cuando la Neuropatía predomina los síntomas que aparecen son:

* Por una parte parestesias y dolor. El dolor es intenso en reposo, más acentuado a la noche y a menudo aliviado al andar.

* Por otra parte puede disminuir la sensibilidad al dolor y a la temperatura, produciéndose traumas indolores.

Los cambios neuropáticos en el pie resultan de:

1. Afectación del S.N.A. Se produce una disminución de la transpiración del pie. La piel se torna seca, favoreciéndose la formación de fisuras y de heridas que pueden ser el punto de partida para la infección.

2. Afectación de nervios sensitivos. Se producen traumas indoloros que pueden conducir a la úlcera indolora.

3. Afectación de los nervios de la musculatura intrínseca del pie que dan lugar a :

-Adelgazamiento muscular,

-Cambios en la configuración del pie que lleva a que se forman nuevas áreas de presión.

4. Osteolisis.

Se puede producir el pie cúbico diabético que tiene una disminución del diametro longitudinal y un aumento del transverso.

5.5.1. TRATAMIENTO.

El más importante en el tratamiento del pie diabético es la prevención, mediante una higiene adecuada del pie.

Algunos consejos prácticos para una adecuada higiene del pie son:

- * Lavar los pies diariamente con agua y jabón, secar presionando, no frotando. Secar también entre los dedos.
- * Aplicar talco si hay hiperhidrosis, lanolina si hay disminución en la sudoración o alcohol si está reblandecido.
- * Si las uñas están secas es conveniente la aplicación, de lanolina . Cortar las uñas después del baño, en línea recta por el borde del dedo. Evitar la uña encarnada.
- * Si los dedos están sobrepuestos conviene separarlos con lana de borrego o goma-espuma.

- Inspeccionar frecuentemente (diario) el pie buscando posibles heridas.
- Evitar temperaturas extremas.
- Si el pie está frío por las noches utilizar calcetines. No utilizar bolsas ni botellas de agua caliente.
- Los calcetines que sean de algodón o lana, cambiándose diariamente.
- No utilizar zapatos sin calcetines.
- No caminar descalzo, tampoco alrededor de las piscinas.
- No utilizar zapatillas durante todo el día ya que no dan un soporte adecuado.
- Los zapatos que sean confortables, no estrechos ni cortos. De piel suave. Que se adapte el zapato al pie. No al revés.
- Si los zapatos son nuevos, utilizarlos poco a poco.
- No utilizar tacones altos, ni ligas que compriman.
- Si uno mismo no puede hacerse una correcta higiene del pie acudir a un familiar o a un podólogo.
- Corregir apoyos viciosos mediante plantillas. (Moncada Lorenzo. 1984).

Es innegable que las complicaciones a largo plazo de la diabetes mellitus tienen una profunda repercusión económica, psicológica y social. La mayor asequibilidad de los servicios de salud ha permitido una mayor sobrevivencia de los diabéticos, pero ha traído en paralelo el desarrollo de todas las complicaciones de la diabetes mellitus y una población cada vez mayor de diabéticos. Aunque no se conocen con profundidad los mecanismos fisiopatogénicos de estas complicaciones, se han acumulado datos clínicos y experimentales que indican que la hiperglucemia es la principal causa por lo que, se debe subrayar que el control de la glucemia, la educación del paciente y la labor minuciosa de los profesionistas de la salud son esenciales para el bienestar a corto y largo plazo del diabético.

6. FARMACOS CUYA INTERACCION FARMACOLOGICA O REACCION ADVERSA PRODUCEN HIPERGLUCEMIA.

La tendencia a la polifarmacia no es, ciertamente, una novedad. Durante la larga época de la terapéutica empírica se recurría habitualmente al empleo de remedios compuestos por multitud de sustancias más o menos activas. En donde múltiples estudios efectuados en los más distintos países nos confirman que la práctica de la polifarmacia es un hecho absolutamente vigente en todas partes. (J. Laporte. .1973)

Esto ha provocado que se presenten muchas interacciones entre los distintos fármacos prescritos, por lo que es de vital importancia contar con la información que nos ayude a prevenir ya sea una interacción farmacológica o una reacción adversa que en el tema que hemos estado analizando, puede desencadenar en un estado de hipoglucemia o incluso de hiperglucemia lo que puede provocar un descontrol en el paciente, además de la aparición de las diferentes complicaciones que presentan este grupo de individuos más tempranamente o incluso con mayor intensidad.

ACETAZOLAMIDA.

MECANISMO: No establecido.

IMPORTANCIA CLINICA: Según se ha informado la acetazolamida puede producir aumentos considerables de la glucemia en prediabéticos y diabéticos sometidos a tratamiento hipoglucemiante oral mientras que tiene escaso efecto en sujetos normales. Falta la confirmación de estas observaciones.

INDICACIONES: Aun cuando las pruebas de interacción son muy escasas, deberá vigilarse a los pacientes que reciben hipoglucemiantes orales en lo que se refiere a sus requerimientos de fármacos antidiabéticos cuando se agrega acetazolamida a su tratamiento.

ADRENALINA.

MECANISMO: La adrenalina puede aumentar la glucemia por inhibición de la captación de glucosa por los tejidos periféricos y porque favorece la glucogenólisis.

IMPORTANCIA CLINICA: El efecto hiperglucémico de la administración de adrenalina puede obligar a un aumento de la dosis de insulina o de los fármacos hipoglucemiantes orales.

INDICACIONES: La adrenalina y, en menor grado, otros agentes adrenérgicos; deben ser usados con prudencia en pacientes diabéticos.

ANTICONCEPTIVOS ORALES.

MECANISMO. Se ha observado que los anticonceptivos orales disminuyen la tolerancia a la glucosa. Esta tendencia depende de muchos factores como el tipo de esteroide, el tipo de paciente y la duración de la administración.

IMPORTANCIA CLINICA: Se ha postulado que los anticonceptivos orales podrían, en ocasiones aumentar los requerimientos de insulina, pero probablemente el efecto no sería importante. Sin embargo se vio el caso de una paciente que recibió acetohexamida y en quien el uso de un anticonceptivo oral (Noretindrorel. 2.5 mg con mestranol 0.1 mg) pareció producir la falta de control de la diabetes. No se ha establecido concluyentemente que el anticonceptivo oral haya sido responsable. En otro estudio de pacientes con cáncer prostático a quienes se les administró dietilestilbestrol (DES), dos pacientes entre 28 estudiados y que tenían tolerancia a la glucosa normal presentaron valores prediabéticos al administrárseles el DES, y de otros dos prediabéticos uno evolucionó hacia la diabetes durante el tratamiento con DES. Sin embargo, tres pacientes diabéticos antes del tratamiento con DES mostraron un descenso de la

glucemia en ayunas durante los 10 primeros días de terapéutica con DES. De tal modo, los efectos de los anticonceptivos orales o los estrógenos sobre la tolerancia a la glucosa son complejos, y el resultado depende del tipo de paciente, de la dosis empleada, etc.

INDICACIONES: Se ha sugerido que las pacientes diabéticas traten de utilizar otros métodos anticonceptivos en lugar de las agentes por vía bucal. Si ello no resulta práctico, se deberá controlar estrechamente a la paciente, para ver si hay alteraciones del control diabético. (Hansten Philip D. 1981)

BLOQUEADORES DEL CANAL DE CALCIO.

MECANISMO: Los bloqueadores del canal del calcio muestran un efecto intrínseco en el metabolismo de los carbohidratos.

IMPORTANCIA CLINICA: Se ha observado una reducción en los niveles de glucosa después de la discontinuación del fármaco Nifedipina. En un estudio con 10 personas no diabéticas y 10 con diabetes <<química>> al realizarle una prueba de tolerancia a la glucosa, después de la administración de nifedipine (10 mg 3 veces al día por 10 días). Se observó que el nifedipine reduce la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes química, pero paradójicamente mejoró la tolerancia a la glucosa en los sujetos sanos. En otro estudio la nifedipina (20 mg durante la prueba de tolerancia a la glucosa) redujo la tolerancia a la glucosa tanto en personas normales como en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente.

Así, las evidencias indican que la nifedipina tiende a reducir la tolerancia a la glucosa en pacientes con DMNID. También se disponen de evidencias que indican que el verapamil oral o intravenoso mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con DMNID (Hanten P.D. 1985) ya que se ha visto que el verapamil reduce la secreción de insulina, lo cual, está relacionado con la dosis o concentración del

verapamil. (J.Jones Barbara. 1988) Por otro lado se requiere de mayor información para establecer el efecto de la nifedipina en los requerimientos de la dosis de insulina en Diabéticos insulino dependientes., pero se debe tener cuidado por el posible descontrol del diabético. Poco se conoce acerca del efecto del diltiazem en la tolerancia a la glucosa. (Hanten F.D. 1985) Pero en estudios *in vitro* se ha visto que el diltiazem inhibe la secreción de insulina de células pancreáticas de rata, lo cual es debido a la reducción de la concentración de iones calcio que como sabemos son necesarios para la liberación de la insulina por las células B. Por todavía hacen falta más estudios, ya que se vio en un paciente no diabético y normotensivo con una isquemia cardiaca que al ser tratados con diltiazem en dos ocasiones desarrollo diabetes; pero en la primera fue reversible, pero ya en la segunda ocasión no, por lo que, existen dudas si el diltiazem puede provocar que se desarrolle la diabetes. (Iversen E. 1990).

INDICACIONES: Debemos estar pendientes de la alteración de los requerimientos de fármacos antidiabéticos si se inicia o se discontinua el uso de bloqueadores de calcio.

CLORURO DE AMONIO.

MECANISMO: Se ha visto que el cloruro de amonio acidifica la orina, esto decrece la ionización de la clorpropamida (Diabinese) y por lo tanto hay una menor excreción urinaria.

IMPORTANCIA CLINICA: Se vio el caso de 6 sujetos jóvenes con tratamiento de clorpropamida (250 mg) y cloruro de amonio (pH de la orina 4.7-5.5) que se incremento la vida media de la clorpropamida de 50 a 60 horas, lo cual se debe considerar ya que puede provocar que el paciente caiga en hipoglucemia. Aunque se requieren de más estudios para establecer exactamente el efecto de la clorpropamida.

INDICACIONES: Debe tenerse presente estas evidencias ya que el cloruro de amonio es usado frecuentemente.

CORTICOESTEROIDES.

MECANISMO: Los corticoesteroides tienen una actividad hipergluicémica intrínseca.

IMPORTANCIA CLINICA: Puede ser necesario un aumento de los requerimientos de los fármacos hipogluicemiantes cuando se administran corticoesteroides a diabéticos.

INDICACIONES: Durante el tratamiento con corticoesteroides, los pacientes a los que se administran hipogluicemiantes deben ser vigilados para ver si se produce una reducción del control de la diabetes.

DEXTROTIROXINA.

MECANISMO: El mecanismo es probablemente un efecto metabólico intrínseco de la dextrotiroxina, aun cuando por el momento no puede descartarse un efecto sobre la acción de los hipogluicemiantes.

IMPORTANCIA CLINICA: Algunos pacientes diabéticos manifestaron aparentemente un aumento de la glucemia y de los requerimientos de la terapéutica hipogluicemiantes luego de la administración de dextrotiroxina.

INDICACIONES: Los pacientes que reciben a la vez dextrotiroxina e hipogluicemiantes deben ser vigilados ante una posible reducción en el control de la diabetes.

DIURETICOS TIAZIDICOS.

MECANISMO:

1. El efecto diabetógeno de las tiazidas puede deberse en

parte a depleción de potasio. También se ha postulado que las tiazidas podrían inhibir la secreción de insulina, pero no todas las evidencias prestan apoyo a este criterio.

2. Las tiazidas y la clorpropamida pueden producir hiponatremia probablemente por diferentes mecanismos.

IMPORTANCIA CLINICA: Las tiazidas tienden a elevar la glucemia en diabéticos y prediabéticos y de tal modo, pueden antagonizar el efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos. También se ha observado en algunos pacientes que el tratamiento combinado con clorpropamida (Diabenese) y un diurético tiazidico puede provocar hiponatremia de un grado tal que no se observa con el empleo de cualquiera de estos agentes aisladamente. Otro paciente (Con diabetes, hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva) se mostró resistente al «tratamiento con diuréticos común» mientras recibía al mismo tiempo clorpropamida, pero respondió cuando se reemplazó la clorpropamida por glibenclámda.

INDICACIONES: Se deberá vigilar si disminuye el control de la diabetes en un paciente que recibe cualquier fármaco antidiabético cuando se inicia la terapéutica con tiazidas, se deberá estar prevenido de la hiponatremia o resistencia a la tiazida además de la disminución del control diabético.

GLUCAGON.

MECANISMO: El glucagón tiene una acción hiperglucemiante que puede antagonizar el efecto hipoglucemiante de los agentes antidiabéticos.

IMPORTANCIA CLINICA: Debe tenerse en cuenta el efecto hiperglucemiante del glucagón en pacientes diabéticos a los que se les administra este fármaco por su acción inotrópica positiva. Aun cuando algunos investigadores detectaron escaso

efecto sobre la glucemia de pacientes que recibían glucagón por insuficiencia cardíaca, otros observaron un efecto hiperglucémico. Un diabético tratado con insulina presentó una <<pronunciada>> hiperglucemia. La respuesta hiperglucémica al glucagón puede depender de la dosis, el método de administración, etc.

INDICACIONES: Debe vigilarse estrechamente a los pacientes diabéticos que reciben glucagón por su acción inotrópica positiva, ante la posible aparición de signos de disminución del control de la diabetes.

HORMONAS TIROIDEAS.

MECANISMO: No establecido.

IMPORTANCIA CLINICA: Al iniciar la terapéutica de reposición tiroidea se pueden producir aumentos en los requerimientos de insulina o de hipoglucemiantes orales.

No se comprenden del todo los efectos observados y ellos dependen de una variedad de factores como la dosis y el tipo de preparados tiroideos, el estado endocrino del paciente, etc.

INDICACIONES: Se deberá controlar atentamente a los pacientes que reciben insulina o hipoglucemiantes orales durante la iniciación de la terapéutica de reposición tiroidea.

MARIHUANA.

MECANISMO: No establecido.

IMPORTANCIA CLINICA: Se han presentado pruebas preliminares sobre la alteración de la tolerancia a la glucosa que puede producir la marihuana. Asimismo, se ha producido un caso aislado en el cual un diabético juvenil presentó un aumento al triple de los requerimientos de insulina luego del uso de

anfetaminas y marihuana.

No se determino en este caso si alguno de los fármacos era responsable de este efecto sobre los requerimientos insulínicos.

INDICACIONES: No parece necesario tomar precauciones especiales, pero el médico debe tener presente que la marihuana puede afectar a la tolerancia a la glucosa.

7. FARMACOS CUYA INTERACCION FARMACOLOGICA O REACCION ADVERSA PRODUCEN HIPOGLUCEMIA.

ALCOHOL ETILICO.

MECANISMO:

1. El alcohol etílico puede mostrar una actividad hipoglucémica intrínseca aun cuando también se ha observado hiperglucemia.
2. La clorpropamida y, en menor grado, otras sulfonilureas pueden provocar una «reacción Antabuse» al alcohol etílico con rubor, cefaleas, etc.
3. Se ha demostrado que la ingesta prolongada y abundante de alcohol etílico disminuye notablemente la vida media de la tolbutamida. Probablemente la inducción de enzimas microsómicas hepáticas sea responsable de este efecto. La acetohexamida es metabolizada en un producto con importante actividad hipoglucemiante. De tal modo, el efecto de la inducción de enzimas sobre la acetohexamida no está aclarado.
4. La ingestión de alcohol etílico puede contribuir a la acidosis láctica en pacientes que reciben fenformina.
5. El alcohol etílico puede inhibir el efecto antidiurético de la clorpropamida usada para el tratamiento de la diabetes insípida.

IMPORTANCIA CLINICA: La ingestión aguda de etanol en pacientes tratados con una agente hipoglucemiante acarrea el riesgo de severa hipoglucemia debido al efecto hipoglucemiante del alcohol etílico, especialmente en el paciente en ayunas. El aumento del metabolismo de la tolbutamida en alcohólicos y grandes bebedores probablemente disminuye su efecto hipoglucemiante, aun cuando la actividad hipoglucemiante intrínseca del etanol puede contrarrestarla en cierta medida. Asimismo, el diabético intoxicado puede tener dificultad para la autoadministración de los medicamentos antidiabéticos. Se ha comunicado el caso de un

diabético que aparentemente tomó una sobredosis de clorpropamida estando alcoholizado y la hipoglucemia resultante fue probablemente aumentada por el etanol.

Por último, dos pacientes que recibían clorpropamida como tratamiento de la diabetes insípida presentaron poliuria y polidipsia luego de la ingesta de alcohol etílico, supuestamente debido a la inhibición por el etanol de la antidiuresis inducida por la clorpropamida.

INDICACIONES: Dado que puede producirse una «reacción Antabuse» luego de la ingestión de alcohol etílico en pacientes a quienes se administra sulfonilureas, deben ser informados de esta posibilidad cuando se inicia la terapéutica. Probablemente los pacientes que toman hipoglucemiantes deben evitar la ingestión de cantidades moderadas o grandes de alcohol etílico, por los posibles efectos adversos sobre el control diabético. Sin embargo, no parece probable que ocasionen dificultades cantidades más pequeñas de alcohol, especialmente si se toman con las comidas.

AL OPURINOL.

METABOLISMO. Se ha postulado que el alopurinol o sus metabolitos podrían competir con la clorpropamida por la secreción tubular renal, pero esta suposición no ha sido comprobada.

IMPORTANCIA CLINICA: En un estudio realizado se vio que de siete pacientes que recibieron un tratamiento simultáneo de alopurinol y clorpropamida.

Dos de dichos pacientes mostraron una vida media de clorpropamida notablemente prolongada (más de 200 horas). En otros dos pacientes la vida media pareció estar ligeramente prolongada. Los tres restantes sólo tomaron alopurinol uno o dos días y la vida media de la clorpropamida estuvo dentro de límites normales. De tal modo, estos datos sugieren una

interacción entre el alupurinol y la clorpropamida que provocó un aumento del efecto de esta última. Serán necesarios nuevos estudios para definir más claramente la incidencia y magnitud de esta reacción.

INDICACIONES: Si bien la evidencia de interacción es preliminar, debe vigilarse a los pacientes que reciben clorpropamida (y posiblemente otras sulfonilureas) y a los que se administre subsiguientemente alopurinol, en lo que se refiere a una excesiva actividad hipoglucemiante.

CLORFIBRATO.

MECANISMO: El mecanismo del supuesto aumento del efecto hipoglucémico de las sulfonilureas causado por el clorfibrato no ha sido establecido. Los mecanismos propuestos comprenden:

- a) Desplazamiento de las sulfonilureas de los sitios de unión con las proteínas plasmáticas.
- b) Disminución de la resistencia a la insulina.
- c) Competición entre el clorfibrato y la clorpropamida por la secreción tubular renal.

No se ha establecido el mecanismo del efecto inhibitor de la glibenclámda (una sulfonilurea) sobre la antidiuresis inducida por el clorfibrato en pacientes con diabetes insípida.

IMPORTANCIA CLINICA: Aun cuando algunos autores no han podido detectar efecto alguno del clorfibrato sobre la respuesta hipoglucémica a las sulfonilureas en diabéticos, otros han observado un aumento de la hipoglucemia. Asimismo, un estudio efectuado en cinco sujetos a quienes se les administró clorfibrato puede prolongar en cierta medida la vida media de la clorpropamida. En dos pacientes con diabetes insípida hipofisiaria, la glibenclámda inhibió la antidiuresis inducida por el clorfibrato. En suma, algunos pacientes diabéticos parecen desarrollar un aumento de la hipoglucemia cuando se les administra clorfibrato simultáneamente con

sulfonilureas, mientras que otros no resultan afectados de la misma manera. Los bajos niveles de albumina en suero pueden predisponer al paciente a un aumento de la hipoglucemia.

INDICACIONES: No parece necesario evitar el empleo simultaneo de clorfibrato y sulfonilureas, pero se debe controlar más atentamente a los pacientes tratados de esta manera en lo que se refiere a la hipoglucemia. Esta medida de precaución se aplica especialmente a pacientes estabilizados con sulfonilureas en quienes se inicia o se suspende la administración de clorfibrato.

CLONIDINA.

MECANISMO: El aumento de la producción de catecolaminas como respuesta a la hipoglucemia inducida por la insulina es inhibida aparentemente por el pretratamiento con clonidina.

IMPORTANCIA CLINICA: Se administró a un grupo de sujetos hipertensos y normales una dosis única de insulina antes y durante el tratamiento con clonidina. La clonidina suprimió el pronunciado aumento en la producción de catecolaminas que normalmente sucede a la hipoglucemia insulínica y también redujo los signos y síntomas de hipoglucemia.

INDICACIONES: Los pacientes que reciben fármacos hipoglucemiantes deben tener presente que la clonidina puede suprimir los signos y síntomas de hipoglucemia.

CLORANFENICOL.

MECANISMO: Se ha postulado que el cloranfenicol inhibe la actividad de las enzimas microsómicas hepáticas, provocando alteraciones en el metabolismo de la tolbutamida. Las pruebas preliminares indican que la vida media de la clorpropamida también resulta prolongada por la administración simultánea de cloranfenicol. No se sabe si otros hipoglucemiantes orales

o la insulina resultau afectados de manera similar.

IMPORTANCIA CLINICA: La administración de cloranfenicol (2 g/día durante aproximadamente 10 días) produjo un aumento casi al triple de la vida media de la tolbutamida.

También se ha comunicado un caso en el cual esta interacción pareció responsable de un episodio de hipoglucemia severa. En otro estudio el cloranfenicol produjo un aumento casi al doble en los niveles matutinos de tolbutamida en ocho pacientes diabéticos. De modo análogo se vio que el cloranfenicol (1.5 a 3 g/día) prolongó la vida media de la clorpropamida en cinco pacientes. La vida media fue de 40, 60, 82, 116 y 146 horas en comparación con la escala normal de 30 a 36 horas. Otro informe agrega un sexto paciente con tratamiento simultáneo con cloranfenicol y clorpropamida en el cual se observó una vida media de la clorpropamida ligeramente superior a las 100 horas.

INDICACIONES: Las pruebas actuales parecen indicar que un paciente tratado con tolbutamida que recibia cloranfenicol tendrá un aumento de la respuesta hipoglucémica a la tolbutamida. Es probable que sea necesaria la reducción de la dosis de tolbutamida en algunos pacientes. Si bien se halla menos documentada la interacción con la clorpropamida, deben tomarse las mismas precauciones si se administra simultáneamente cloranfenicol.

ESTEROIDEA ANABOLICOS.

MECANISMO: Primero, los esteroides anabólicos por sí solos pueden disminuir la glucemia en algunos pacientes diabéticos. Los sujetos normales no parecen verse afectados de la misma manera. Asimismo, se ha postulado que los esteroides anabólicos podrían inhibir el metabolismo de los agentes hipoglucemiantes orales.

IMPORTANCIA CLINICA: Se ha demostrado que la

metandrostenolona (Dianabol) aumenta la respuesta hipoglucémica a la tolbutamida, mientras que la nandrolona (Durabolín) y el acetato de metenola no tienen dicho efecto. Asimismo, se ha observado clínicamente que los esteroides anabólicos pueden disminuir los requerimientos de insulina en diabéticos y restablecer la sensibilidad en el paciente resistente a la insulina. De tal modo, en general, podría esperarse un aumento de la respuesta hipoglucémica a los fármacos antidiabéticos en presencia de la terapéutica con esteroides anabólicos, aunque no se han efectuado pruebas con combinaciones más específicas de esteroides anabólicos y fármacos hipoglucemiantes.

INDICACIONES: Si se agregan esteroides anabólicos a la terapéutica con fármacos antidiabéticos, debe controlarse más estrechamente el progreso del paciente para ver si aparecen signos de hipoglucemia. Se prestará atención a los posibles cambios en los requerimientos de las dosis de hipoglucemiantes.

FENFLURAMINA.

MECANISMO. La fenfluramida parece aumentar la captación de glucosa por el músculo esquelético.

IMPORTANCIA CLÍNICA. Los experimentos iniciales indican que la fenfluramina tiene una actividad hipoglucemiante intrínseca y que puede ser muy efectiva en este aspecto si se administra inmediatamente antes de una comida. Parece hacer descender los niveles posprandiales de la glucosa en sangre en diabéticos tratados con insulina, tolbutamida o dieta solamente. La fenfluramina puede ser útil como fármaco antidiabético, pero su potencial actividad hipoglucemiante debe tener presente cuando se utiliza como agente anoréxico.

INDICACIONES: Debe vigilarse a los pacientes diabéticos tratados con insulina o sulfonilureas para ver si se producen

alteraciones de la actividad hipoglucémica cuando se inicia o se suspende la administración de fenfluramina.

FENIBUTAZONA.

MECANISMO: Se ha demostrado que la administración de fenilbutazona prolonga la vida media del metabolito activo de la acetohexamida (hidroxihexamida). Los autores postulan que esto se debe a inhibición de la excreción de hidroxihexamida en la orina. No resultó afectada la vida media de la acetohexamida en sí. El aumento de los niveles séricos de tolbutamida luego de la administración de fenilbutazona se deben, supuestamente, a inhibición de la carboxilación de la tolbutamida. El desplazamiento de la tolbutamida de los sitios de unión con las proteínas plasmáticas provocado por la fenilbutazona puede estar vinculado también con el mayor efecto hipoglucemiante de la tolbutamida.

IMPORTANCIA CLINICA: Debe preverse un aumento de las respuestas hipoglucémicas a la acetohexamida y la tolbutamida luego de la administración de fenilbutazona. Se han comunicado el caso de un paciente con coma hipoglucémico fatal provocado por tolbutamida y dos casos de pacientes con hipoglucemia causada por la acetohexamida, en los cuales la fenilbutazona pudo haber contribuido a las reacciones, tres grupos de investigadores presentaron otros cuatro casos en los cuales la severa hipoglucemia que se produjo se debió, aparentemente, a la terapéutica combinada de tolbutamida con fenilbutazona. Los estudios efectuados en voluntarios normales confirman los hallazgos clínicos en el sentido de que la fenilbutazona y la oxifenbutazona prolongan considerablemente la vida media de la tolbutamida.

Ha aparecido un solo caso en el cual la fenilbutazona pareció antagonizar el efecto hipoglucemiante de la tolbutamida. Según informes presentados, la fenilbutazona potencia asimismo la acción de la insulina, pero no es posible

determinar la importancia clínica de este hecho si no se dispone de más datos. No se sabe si otras sulfonilureas resultan afectadas por la fenilbutazona.

INDICACIONES: Los pacientes que reciben sulfonilureas deben ser vigilados más atentamente en lo que se refiere a signos de hipoglucemia, si se administra simultáneamente fenilbutazona u oxifenbutazona. Puede ser necesaria la alteración de la dosis de sulfonilureas si se inicia o se suspende la administración de fenilbutazona u oxifenbutazona.

FENIRAMIDOL.

MECANISMO: Se sabe que el feniramidol inhibe el metabolismo de varios fármacos. La facultad del feniramidol de aumentar la vida media de la tolbutamida probablemente está relacionada con esta propiedad.

IMPORTANCIA CLINICA: El aumento a más del doble de la vida media de la tolbutamida y la consiguiente elevación de los niveles plasmáticos de ésta, pueden aumentar la respuesta hipoglucemante a la tolbutamida. Sin embargo, el efecto no parece ser tan notable como con la administración de bishidroxycumarina.

INDICACIONES: Es probable que sea necesario la reducción de las dosis de tolbutamida cuando se administra también feniramidol.

GUANETIDINA.

MECANISMO: Se ha demostrado que la guanetidina posee actividad antidiabética, pero no se ha establecido el mecanismo. Es posible que pueda intervenir la depleción de las catecolaminas en los tejidos.

IMPORTANCIA CLINICA: Se ha descrito un paciente en el cual se

observó un considerable aumento de los requerimientos de insulina luego de la suspensión de la terapéutica con guanetidina. Un estudio ulterior en tres diabéticos mostró que la guanetidina mejoraba considerablemente las pruebas de tolerancia a la glucosa en estos pacientes.

INDICACIONES: Debe vigilarse más atentamente a los pacientes que toman cualquiera de los fármacos antidiabéticos por las posibles alteraciones del efecto hipoglucemiante cuando se inicia o se suspende la terapia con guanetidina.

HALOFENATO.

MECANISMO: No establecido. Se ha postulado que el halofenato desplaza a las sulfonilureas de los sitios de unión con las proteínas del plasma.

IMPORTANCIA CLINICA: Seis diabéticos de nueve que recibían sulfonilureas requirieron la reducción de las dosis del hipoglucemiante cuando se añadió halofenato. Asimismo, el halofenato aumentó los niveles séricos de tolbutamida y redujo la glucosa en suero en doce sujetos normales. Otros autores notaron un aumento similar de la respuesta a los hipoglucemiantes orales con el halofenato, que puede ser beneficiosa en algunos pacientes al permitir un mejor control de la diabetes. El aumento de la respuesta hipoglucémica parece tardar varias semanas en desarrollarse totalmente.

INDICACIONES: El uso concomitante de halofenato e hipoglucemiantes orales no precisa ser evitado; aparentemente algunos pacientes se benefician con esta combinación. Sin embargo, debe tenerse presente la posible necesidad de alterar las dosis de hipoglucemiantes.

INHIBIDORES DE MAO.

MECANISMO: Se ha postulado que los inhibidores de MAO pueden

interferir en la respuesta adrenérgica compensadora de la hipoglucemia. Sin embargo, estudios ulteriores no pudieron confirmar este mecanismo. Se ha demostrado que la tranilcipromina (Parnate) estimula la secreción de insulina en animales probablemente debido a estimulación beta adrenérgica.

IMPORTANCIA CLINICA: Clínicamente, se ha demostrado que los inhibidores de MAO aumentan y/o prolongan la respuesta hipoglucémica a la insulina tanto como a las sulfonilureas. Esto podría ser de magnitud suficiente como para provocar inesperados episodios hipoglucémicos si no se prevé este efecto. No obstante, es de esperar que algunos pacientes se beneficien con el aumento de la respuesta hipoglucémica.

INDICACIONES: Deben administrarse con cautela los inhibidores de MAO, en pacientes que reciben al mismo tiempo fármacos antidiabéticos; puede producirse una hipoglucemia excesiva.

PENTAMINA.

MECANISMO: Al parecer, se presenta hipoglucemia ya que se da una destrucción lítica de células pancreáticas β , que origina hiperinsulinemia e hipoglucemias agudas seguidas por insulinopenia e hipoglucemia aguda que ocasionalmente es persistente.

IMPORTANCIA CLINICA: Con la prevalencia mayor de infección pulmonar por *Pneumocystis carinii* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cada vez se utiliza con más frecuencia la pentamina IV, o por aerosol, y en el 10 a 20 % de los enfermos produce hipoglucemia sintomática.

INDICACIONES: Durante la administración de pentamina y en el período inmediatamente siguiente, hay que administrar glucosa IV, para cuidar o disminuir los síntomas de hipoglucemia.

Después de un curso completo de tratamiento con pentamina, es necesario vigilar la glucemia en ayuno o una glucohemoglobina subsiguiente para determinar el grado de recuperación de células β pancreáticas o el daño residual. (Schorroeder, et al., 1993)

PROBENECID.

MECANISMO: Se ha postulado que el probenecid puede inhibir la secreción tubular renal de la clorpropamida.

IMPORTANCIA CLINICA: En seis pacientes que recibieron probenecid (1 a 2 g/día) se observó que la vida media promedio de la clorpropamida era de 50 horas, y se llegó a la conclusión de que el probenecid pudo tener la propiedad de aumentar el efecto de la clorpropamida. En un informe anterior se indicaba que el probenecid aumentaba la vida media de la tolbutamida pero este hallazgo no pudo confirmarse es un estudio ulterior. de tal modo, posiblemente el probenecid aumenta el efecto de la clorpropamida y probablemente tiene escaso efecto sobre la tolbutamida. se desconoce el efecto del probenecid en otros fármacos hipoglucemiantes.

INDICACIONES: Es probable que deba vigilarse más atentamente a los pacientes tratados con clorpropamida, en previsión de que aparezcan signos de una respuesta hipoglucémica excesiva cuando se agrega al régimen probenecid.

SALES DE POTASIO.

MECANISMO: No establecido. Sin embargo, es sabido que la pérdida de potasio altera la tolerancia a la glucosa, y la reposición de potasio en pacientes urémicos con hipocaliemia mejora su tolerancia a la glucosa.

IMPORTANCIA CLINICA: En ocho pacientes de once que recibieron

cloruro de potasio (30 ml de solución al 25 % diariamente durante una semana) se observó la potenciación del efecto hipoglucémico de la acetohexamida. La evaluación de la importancia clínica de esta interacción debe esperar nuevos estudios.

INDICACIONES: No es probable que el efecto del potasio sea lo suficientemente importante como para justificar que se tomen medidas de precaución.

SALICILATOS.

MECANISMO: Los salicilatos pueden tener un efecto intrínseco sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, el cual tiende a disminuir la hiperglucemia en el diabético. Los estudios *in vitro* han demostrado que el salicilato de sodio desplaza a la tolbutamida y la clorpropamida de los sitios de unión con las proteínas plasmáticas, aumentando así la sulfonilurea no ligada (activa). También se ha postulado que los salicilatos podrían interferir en la secreción tubular renal de la clorpropamida. De tal modo, es posible que los aumentos del nivel sanguíneo de salicilatos inducidos por la sulfonilurea aumenten la actividad hipoglucémica intrínseca del salicilato.

IMPORTANCIA CLINICA: Se ha demostrado que la administración de salicilato aumenta la respuesta hipoglucémica a las sulfonilureas y, en algunos casos se ha observado este efecto con niveles séricos de salicilato de 10 mg/dl o menos. Se han comunicado casos en los cuales la aspirina pareció haber contribuido al coma hipoglucémico en pacientes que recibían sulfonilureas. No se conoce en que medida estaría afectada la respuesta a la insulina.

INDICACIONES: En pacientes que reciben hipoglucemiantes como las sulfonilureas se debe observar prudencia en la administración de dosis moderadas o altas de salicilatos.

SULFONAMIDAS.

MECANISMO: Puede intervenir más de un mecanismo. Se ha postulado que el sulfafenazol (Sulfadin) y el sulfametizol (Thiosulfin) inhiben la carboxilación de la tolbutamida. También puede estar parcialmente comprometido en la potenciación del sulfafenazol el desplazamiento de la tolbutamida de los sitios de unión con las proteínas plasmáticas.

IMPORTANCIA CLINICA: Se halla bastante bien documentada la propiedad del sulfafenazol de aumentar el efecto hipoglucemiante de la tolbutamida. Los niveles séricos de tolbutamida aumentan considerablemente, lo mismo que la vida media. Las evidencias preliminares en dos pacientes indican que el sulfametizol también tiene la capacidad de prolongar la vida media de la tolbutamida. La sulfadiazina y la sulfadimetoxina no parecen tener este efecto. La sulfametazina pareció provocar severa hipoglucemia. No obstante, uno de los pacientes había recibido al mismo tiempo cloranfenicol y es probable que ello haya contribuido a la interacción. Hacen falta nuevos estudios para confirmar este efecto del sulfisoxazol sobre la tolbutamida; podría ser que solo se observe el efecto cuando los niveles sanguíneos del sulfisoxazol son altos y cuando se encuentran otros factores que pueden precipitarlo (por ejemplo, edad avanzada, uremia, etc.).

Se ha comunicado un solo caso en el cual el sulfisoxazol pareció aumentar el efecto de la clorpropamida, de modo tal que se produjo coma hipoglucémico. No existen informes de que las sulfonamidas afecten a la respuesta a la insulina.

INDICACIONES: La administración concomitante de sulfonilureas y sulfonamida se hará teniendo en cuenta que puede producirse efectos hipoglucemiantes. A continuación damos una guía del grado de prudencia que debe observarse en las diversas combinaciones.

INTERACCIONES CONOCIDAS:

1. Tolbutamida más sulfafenacol (Sulfafido).

POSIBLES INTERACCIONES:

1. Clorpropamida más sulfisoxazol (Gantrisin).
2. Clorpropamida más sulfametazina.
3. Tolbutamida más sulfisoxazol.
4. Tolbutamida más sulfametizol.

PROBABLEMENTE NO EXISTE INTERACCION:

1. Tolbutamida más sulfadiazina.
2. Tolbutamida más sulfadimetoxina.

NO EXISTEN DATOS SUFICIENTES (Puede producirse o no la interacción):

1. Cualquier otra combinación de una sulfonilurea y una sulfonamida.

TETRACICLINAS.

MECANISMO: No establecido. Los estudios en animales indican que la oxitetraciclina aumenta el efecto hipoglucemiante de la insulina.

IMPORTANCIA CLINICA: Se han comunicado dos casos en los cuales la oxitetraciclina pareció reducir considerablemente los requerimientos de insulina y en otro paciente aumentó el efecto hipoglucemiante de la tolbutamida. Aun cuando solamente se han comunicado algunos casos, los estudios en el ser humano utilizando oxitetraciclina sola y los estudios en animales apoyan la acción hipoglucemiante de la oxitetraciclina. También existen informaciones clínicas preliminares que indican que la tetraciclina podría contribuir a la acidosis láctica en pacientes que reciben ferformina.

INDICACIONES: Cuando se utiliza oxiteraciclina en un paciente que recibe fármacos antidiabéticos, tanto el médico como el paciente deben tener en cuenta la posible aparición de signos de hipoglucemia. Puede ser necesario el reajuste de la dosis de los fármacos hipoglucemiantes.

TRIMETROPRIM/SULFAMETOXAZOL.

MECANISMO: No establecido.

IMPORTANCIA CLINICA: Se administró trimetoprim /sulfametoxazol (TMP/SMX) durante 14 días a un grupo de 18 diabéticos. La glucemia y los niveles de insulina medidos antes, durante y después de la administración de TMP/SMX indicaron un posible aumento de la respuesta hipoglucémica en un paciente que recibió una sulfonilurea (no se indica el fármaco específico), pero no en otros 7 pacientes que tomaron hipoglucemiantes orales. La TMP/SMX no tuvo efecto constante en diabéticos que recibían insulina o en los que únicamente seguían un régimen de alimentación. Parece probable que si el aumento de la respuesta hipoglucémica en el paciente que recibió sulfonilureas se debió a interacción de los fármacos, el responsable era el sulfametoxazol más que el trimetoprim.

INDICACIONES: Si bien existen escasas pruebas de interacción, se deberá controlar atentamente a los pacientes que reciben sulfonilureas cuando se administre simultáneamente TMP/SMX.

8. MANEJO DEL PACIENTE SEGUN LAS COMPLICACIONES QUE PRESENTA.

8.1 HIPERTENSION:

La prevalencia de hipertensión en pacientes con diabetes mellitus es aproximadamente del 50 %, el doble del que presenta la población no diabética. Esta elevada prevalencia de hipertensión es asociada con un incremento en el riesgo de complicaciones vasculares resultando un daño progresivo. (Schwartz, S.L. et al., 1993). Ya que la hipertensión es un gran catalizador de estos trastornos que ponen en peligro la vida, por lo que, se requiere de un programa de tratamiento antihipertensivo.

En la diabetes puede haber tres categorías de hipertensión: 1) La nefropatía diabética ocasiona la hipertensión más grave e irreversible ("hipertensión del diabético"), y esta forma de glomerulosclerosis es la causa principal de muerte en diabéticos jóvenes. Es evidente que la reducción satisfactoria de la presión arterial, en la etapa avanzada de la nefropatía es casi imposible si no se recurre a la diálisis. 2) La hipertensión esencial es similar a la que se observa en la población no diabética, pero la mayor frecuencia en diabéticos puede ocurrir en parte, debido a la hiperglucemia crónica, que ocasiona aumento del volumen sanguíneo. Además, muchos diabéticos presentan baja actividad de renina plasmática. 3) La hipertensión sistólica se presenta con mayor frecuencia en el paciente anciano tipo II, y es probable que la pérdida de elasticidad de vasos grandes contribuya a este trastorno. Las presiones diastólicas suelen ser normales. También puede haber otras causas de hipertensión sistólica igual que en una persona no diabética.

8.1.1 TRATAMIENTO:

Al elaborar un programa de tratamiento, se debe estar consciente de los diversos efectos colaterales de los

fármacos antihipertensivos relacionados con la diabetes. Los medicamentos del grupo de los diuréticos que eliminan potasio, como las tiacidas, furosemida y ácido etacrínico, pueden contribuir a causar hipopotasemia, elevación del colesterol y aumento de la glucosa sanguínea en los diabéticos tipo I.

Los diuréticos que retienen potasio, espironolactonas y triamtereno, pueden causar hiperpotasemia, junto con arritmias cardíacas. Si hay nefropatía diabética, no deben usarse espironolactona ni triamtereno, ya que pueden causar hiperpotasemia grave.

La hipopotasemia del diabético tipo II puede suprimir la liberación endógena de insulina y contribuir a causar hiperglucemia. La administración oral de potasio o el cambio a diuréticos que retienen potasio casi siempre evita este problema.

Los bloqueadores beta-adrenérgicos propanolol y metoprolol pueden ocultar los síntomas simpátosuprarrenales de hipoglucemia. Aunque ésta no es muy importante, se debe informar de dicha posibilidad a los pacientes tratados con tales fármacos. Además, estos medicamentos deben usarse con precaución en individuos cardiopatas. Los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden causar hiperglucemia en diabéticos no insulino-dependientes, ya que el bloqueo beta-adrenérgico deja sin antagonizar la estimulación alfa-adrenérgica y el resultado puede ser un descenso de la secreción endógena de insulina.

Los diabéticos con hipotensión ortostática por neuropatía autónoma pueden mostrar un descenso importante de la presión arterial estando de pie, si toman cualquiera de los inhibidores simpáticos, como metildopa, clonidina, reserpina o guanetidina. De igual forma, el bloqueador alfa-adrenérgico prazosina puede exacerbar la hipotensión ortostática. En estos enfermos siempre se debe verificar la presión arterial en decúbito y de pie, y usar el índice de la última como guía para establecer la dosis apropiada. Los inhibidores simpáticos también pueden causar impotencia, así que en un

varón diabético que muestra síntomas de impotencia neuropática, el tratamiento con dichos inhibidores puede agravarla en forma considerable.

El tratamiento de la hipertensión en el diabético sin nefropatía se apega a los métodos aceptados para la población general, pero hay que estar al tanto de los posibles efectos colaterales nocivos sobre el estado diabético. La restricción de sodio, tiacidas más bloqueadores beta-adrenérgicos o un inhibidor simpático más hidralacina o prazosina pueden usarse en combinaciones adecuadas para obtener los resultados deseados.

Casi todos los pacientes hipertensos pueden controlarse con un programa bien planeado.

La hipertensión sistólica suele reaccionar a diuréticos solos o combinados con metildopa, reserpina o propranolol. Se debe tener cuidado y no reducir demasiado la presión sistólica, pues la reducción diastólica que le acompaña podría ocasionar disminución importante del flujo sanguíneo cardíaco, cerebral y renal.

Debemos tener en cuenta que el diabético con nefropatía padece hipertensión con renina baja, junto con aumento del volumen sanguíneo y la resistencia periférica. El tratamiento debe iniciarse con un diurético tiacídico, si el paciente no tiene hiperazoemia, o con furosemida si la presenta. Si tal régimen no es eficaz, se debe agregar prazosina o hidralacina para reducir la resistencia periférica. Si es necesario, se agrega un bloqueador beta-adrenérgico, metildopa o clonidina. Por último, pueden añadirse guanetidina si está indicado.

Es recomendable que el médico consulte una buena referencia bibliográfica de medios terapéuticos para conocer la información completa sobre prescripción y detalles sobre las complicaciones de los medicamentos. Es imprescindible conocer a la perfección los efectos adversos de los fármacos antihipertensivos en diabéticos. (COLSON O. CH., 1985)

8.2 EMBARAZO.

La situación clínica que se crea, cuando el embarazo es complicado por aparición o existencia de Diabetes, ha sido y es objeto de gran atención motivada por las consecuencias que el transtorno metabólico puede tener sobre el desarrollo del feto, del recién nacido y sobre la evolución de la Diabetes en la madre.

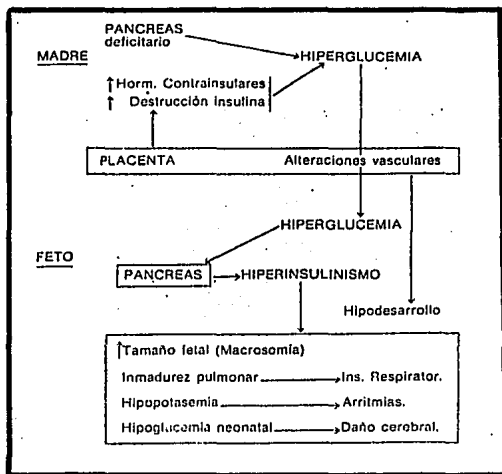
Las anomalías se presentan entre 4 y 12 % de los infantes de madres con diabetes, lo que contribuye a un incremento en la muerte prenatal de esta población. Por lo que la educación y un intensivo manejo del control de la glucemia en la mujer diabética antes y durante el embarazo puede ayudarnos a prevenir el porcentaje tan elevado de anomalías congénitas en estos infantes. (Kitzmilller L., 1991). Es por ello que nos unimos a las voces que indican lo importante que es colocar en productos que pueden consumir las mujeres diabéticas etiquetas que indiquen el riesgo que puede correr al ingerir productos como los que contienen altas cantidades de fenilalanina para tratar de disminuir la mortalidad prenatal. (Greenspoon J.S. 1991)

Además de esto es también muy importante considerar que el por ciento de malformaciones en infantes con madres diabéticas se ha visto incrementado en los últimos años. Por lo que es necesario realizar investigaciones que nos lleven a establecer el mecanismo de teratogenesis asociado con diabetes mellitus. (Kalter H. 1990).

Actualmente está establecido que el factor responsable o desencadenante de los efectos indeseables que afectan a la madre y al feto es la hiperglucemia, junto a las complicaciones metabólicas que ello puede acarrear. La glucosa materna atraviesa por difusión la placenta provocando hiperglucemia fetal, frente a la cual el nuevo ser desarrolla hiperinsulinismo. El hiperinsulinismo fetal produce una serie de transtornos que pueden comprometer, de forma directa o

indirecta, la vida del recién nacido, como podemos ver en el cuadro 3.1

Cuadro 3.1 Hiperglucemia en el embarazo
(Moncada Lorenzo, 1964)



Por consiguiente, el mantenimiento de niveles adecuados de glucemia en la madre evita el hiperinsulinismo fetal, resultando en una importante disminución de la morbilidad del recién nacido de madre diabética.

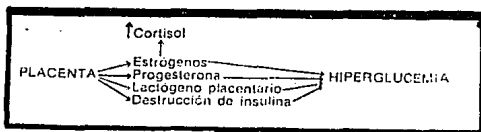
Durante la gestación el entorno hormonal experimenta cambios significativos motivados fundamentalmente por la existencia de la placenta, que además de desempeñar un papel determinante en la nutrición fetal, se agrega una serie de

hormonas, muchas de las cuales son contrainsulares o hiperglucemiantes. (Cuadro 8.2) Por otra parte, el tejido placentario es capaz de contribuir al catabolismo de la insulina, por lo que promueve todavía más un estado de descompensación metabólica.

Por si esto fuera poco algunos hipoglucemiantes orales como las sulfonilureas son causa de anomalías congénitas. (Steel J.M., et al., 1991)

Cuadro 8.2 Hormonas hiperglucemiantes durante el embarazo.

(Moncada Lorenzo., 1984)



Por lo tanto, la regulación del metabolismo de la glucosa es diferente en el embarazo, lo que obligará a reajustar el tratamiento respecto a la situación previa a la gestación.

Existen factores de riesgo reconocidos que incrementan la probabilidad de la aparición de Diabetes en una mujer gestante:

1. Historia familiar de Diabete Mellitus.
2. Obesidad.
3. Peso al nacer de la madre superior a 4.5 Kg.
4. Existencia de antecedentes obstétricos significativos:

- Abortos habituales.
- Fetos muertos.
- Recién nacidos de mucho peso.
- Anomalías congénitas.
- Eclampsia.
- Hidramnios.
- Pielonefritis o infecciones urinarias de repetición.

En los casos de mujeres gestantes sin factores de riesgo aparente, basta realizar la sobrecarga oral de glucosa una sola vez en la semana 26^a. En aquellos que cursan con los factores de riesgo citados, los procedimientos de detección deben ser más exhaustivos repitiendo la sobrecarga oral de glucosa en la 12^a, 24^a, y 32^a semanas de embarazo.

8.2.1 TRATAMIENTO:

Una vez diagnosticada la Diabetes, el punto crucial se refiere al correcto control metabólico que debe observarse a lo largo de la gestación, el cual ha de coordinarse con la periódica vigilancia obstétrica.

La piedra angular del tratamiento va a encontrarse en relación con la evolución de los niveles de glucemia materna. Es conocido que el embarazo es hiperglicemiante y este efecto habitualmente va incrementándose a lo largo de la gestación, por lo que el tratamiento encaminado a mantener la glucemia dentro de límites normales ha de ser modificado según las necesidades de cada momento.

De aquí se deduce que el control metabólico ha de ser prácticamente constante. Aunque es necesario desde el punto de vista metabólico como gineco-obstétrico que se llaven a cabo revisiones médicas periódicas; éstas pueden no ser suficientes para mantener un adecuado nivel de glucemia. Por otra parte, el control eficaz es el que el paciente obtiene en su vida normal, no en un hospital, mientras realiza su

actividad física cotidiana. La consecuencia inmediata es la necesidad del autocontrol tras una adecuada información diabética.

El autocontrol se lleva a cabo en sangre y orina mediante el empleo de tiras o pastillas reactivas. Lógicamente las pautas de autocontrol son diferentes dependiendo de la situación clínica. Por ejemplo, en aquellos casos en los que únicamente sea necesaria la aplicación de una dieta, el autocontrol, aunque necesario, precisa de una periodicidad menor que cuando se instaura insulino-terapia.

El control periódico de glucosurias no posee un valor estrictamente preciso ya que el dintel renal de glucosa en el embarazo tiene gran variabilidad, de tal forma que, aun con niveles normales de glucemia, pueden aparecer glucosurias positivas. Por lo tanto, no es un indicador preciso del control glucémico, aunque su valoración puede considerarse dada la facilidad con que puede llevarse a cabo.

El control de glucosa en sangre es el más confiable y adecuado para monitorizar el grado de compensación. Puede hacerse con tiras reactivas (estimadas mediante aparato de reflectancia o control visual), siendo de gran valor observar los niveles de glucosa pre y postprandiales así como el nivel glucémico en los momentos en que la acción de la insulina es máxima para conocer su eficacia y si la dosis es correcta o excesiva.

A) DIETA.

Muchas mujeres con diabetes gestacional mantienen niveles adecuados de glucemia con la observación de un régimen de alimentación combinada con el adecuado ejercicio físico como único tratamiento. La dieta debe contener unas 30 - 40 cal/ Kg / día repartidas en 40% de hidratos de carbono, 30% de grasa y 30 % de proteínas, salvo que la concomitancia de

obesidad no obligue a reducir el aporte calórico quedando siempre contraindicada la adopción de dietas hipocalóricas drásticas.

B) INSULINOTERAPIA.

Cuando el régimen de alimentación es insuficiente para la alteración de un adecuado control metabólico debe instaurarse la insulino terapia quedando prohibidos los antidiabéticos orales.

Cuando es necesaria la insulino terapia ésta debe ser la adecuada para mantener los perfiles glucémicos correctos. En este sentido es frecuente, sobre todo en pacientes diabéticas que han quedado gestantes, la utilización de insulina cristalina (generalmente antes del desayuno, comida y cena) o combinada con insulina de acción intermedia.

El empleo de minibombas de autoinfusión de insulina durante el embarazo de alto riesgo puede ser de gran utilidad en determinadas situaciones y pacientes.

Tanto la hipoglucemia como las situaciones de acidosis son perjudiciales para el feto y por lo tanto, deben evitarse a toda costa.

8.2.2 ACTITUD EN EL PARTO.

Llegadas las semanas anteriores al parto es necesario estrechar la vigilancia fetal mediante monitorización frecuente. Dependiendo de las características de la paciente en cuestión puede ser necesaria su hospitalización a partir de la 34-36 semanas, aunque no tiene por que ser la norma.

La necesidad de finalizar el embarazo mediante inducción o cesárea es una decisión que debe ser tomada por entre diabetólogo, ginecólogo y pediatra teniendo en cuenta los signos de sufrimiento fetal, estado de maduración, estudio ecográfico y control metabólico materno. Por tanto no hay

reglas en este sentido. Por una parte la incidencia de muerte intraútero es más alta en mujeres diabéticas, sobre todo con mal control metabólico, y por otro lado el adelanto del parto cuando el feto es inmaduro se asocia con mayor frecuencia de muerte perinatal.

En el momento del parto es necesaria la administración de glucosa endovenosa dado el consumo de energía que emplean las contracciones uterinas. El nivel adecuado de glucemia se mantendrá mediante administración de insulina cristalina y controles frecuentes de glucemia.

8.2.3 EL RECIEN NACIDO DE LA MADRE DIABETICA.

En el recién nacido de madre diabética es obligatoria la monitorización de los niveles de glucemia (como mínimo cada hora y durante 8 horas) para prevenir y tratar la hipoglucemia que aparece con mayor frecuencia en gestaciones que han seguido un mal control metabólico. Al mismo tiempo, la función cardiorrespiratoria puede encontrarse afectada, por lo que suele ser necesaria su admisión en una Unidad de Cuidados Especiales.

En general los requerimientos de insulina o antidiabéticos orales de la madre suelen volver a los que tenía antes de iniciada la gestación. En caso de diabetes gestacional y tras suspender tratamiento se debe reevaluar la tolerancia a la glucosa pasadas 6 semanas del parto para conocer la persistencia o no de Diabetes. En resumen puede decirse que el embarazo no supone contraindicación absoluta en la mujer diabética, sin embargo, es necesaria la observación de un adecuado control metabólico para asegurar un final feliz de la gestación. No obstante, en el caso de existir complicaciones vasculares severas la gestación puede suponer un factor de riesgo importante tanto para el deterioro de la madre y macroangiopatía maternas como para la evolución del propio embarazo.

8.3 OBESIDAD.

Es bien conocido que la obesidad no es conveniente para el diabético. Ello se debe a que el exceso de tejido adiposo antagoniza la acción de la insulina.

El mecanismo responsable de este antagonismo implica un proceso de insulinoresistencia que viene dado por una disminución en el número de receptores de insulina, de tal forma que para que la insulina actúe es necesaria una mayor producción de la hormona por parte del páncreas. En consecuencia, la disminución de tejido adiposo produce una mayor eficacia de la secreción de insulina, y en general una reducción del hiperinsulinismo que habitualmente acompaña a la obesidad. En algunos casos que cursan con escasa reserva insulínica, la pérdida de peso puede incrementar los niveles de insulina inmunorreactiva.

Además que como mencionamos anteriormente la obesidad principalmente la de tipo abdominal aumenta la insulinemia debido a que el tejido adiposo abdominal es hipermetabólico y, por lo tanto, produce gran cantidad de Ácidos Grasos Libres (AGL) que pasan directamente por el sistema de la vena porta. El flujo aumentado de AGL hacia el hígado baja la extracción hepática de la insulina y la sensibilidad por la misma hormona, apareciendo así insulinoresistencia e hiperinsulinemia.

El consejo que debe dársele a un diabético obeso es la necesidad de corregir su obesidad como primer paso en el tratamiento de su diabetes.

De hecho, la pérdida de peso se traduce, cuando menos, en una disminución de los requerimientos de insulina, muchas veces en la sustitución de la misma por antidiabéticos orales o por un sencillo régimen de alimentación encaminado a conseguir el peso ideal.

Algunas veces el aumento de apetito que puede producir la insulino terapia hace que el diabético obeso no siga correctamente las prescripciones dietéticas, resultando en mayores descompensación y aumento de las necesidades de insulina, lo que cierra este círculo vicioso que debe romperse mediante la observación de un adecuado régimen dietético.

En los diabéticos infanto-juveniles la erradicación de la obesidad no conseguirá por regla general liberarle de la insulino terapia, pero reducirá sus necesidades.

Por otra parte, la obesidad induce con frecuencia hipertensión arterial e hiperlipemia, lo cual es un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia coronaria en el diabético, por lo que el mantenimiento del peso ideal contribuye a reducir dichos factores de riesgo.

El polo opuesto, la delgadez, también es perjudicial para conseguir un buen control metabólico, traduciéndose en una inestabilidad de la Diabetes que suele mostrar una mayor tendencia a las hipoglucemias.

En suma, el mantenimiento del peso ideal es uno de los factores más importantes en el buen control del diabético.

8.4 ENFERMEDADES INTERCURRENTES.

En general, puede decirse que todo proceso intercurrente es potencialmente un factor descompensador de la Diabetes. Fundamentalmente los procesos infecciosos (bronquitis, amigdalitis, infecciones urinarias...) y aquellos que comprometen la hidratación (quemaduras extensas, vómito, diarreas, procesos febriles...) son los más perjudiciales.

En todos ellos debe instaurarse el adecuado tratamiento de la causa correspondiente (antibióticos, antiinflamatorios...) así como sintomático (antitérmicos, antieméticos...). En este

sentido debe prestarse atención a la medicación que se administra para evitar aquellos fármacos que producen hiperglucemia, como los derivados de la cortisona (corticoides), diuréticos, etc.

Sin embargo, en algunas circunstancias, el empleo de medicamentos hiperglucemiantes durante un tiempo es preferible a la situación clínica que se produce cuando no se utilizan. Tal es el caso de algunas bronquitis asmáticas, artritis reumatoide y otras enfermedades donde a veces es necesario administrar corticoides temporalmente, siendo preciso reajustar las dosis del tratamiento hipoglucemiante para mantener un adecuado control metabólico. Igualmente, en algunos procesos en los que la alimentación juega un papel preponderante, como puede ser la úlcera gástrica, la colestiasis, será necesario adaptar la dieta a las circunstancias aunque ello suponga variar las necesidades de insulina o antidiabéticos orales.

En todos los casos es necesario realizar controles periódicos más frecuentes de glucemia y glucosurias, durante el tiempo de duración de la enfermedad en cuestión, pues es habitual que a causa del propio proceso sea necesario el reajuste terapéutico de la Diabetes Mellitus. En general, puede ser preciso cambiar los antidiabéticos orales por insulina o, en caso de que el paciente fuera insulino dependiente, variar la dosis o pasar a la administración de insulina cristalina de acuerdo con su médico. Los procesos que comprometen la alimentación como aquellos que cursan con vómito, pueden producir una descompensación importante, pues algunos pacientes omiten la insulino terapia como actitud frente a la ausencia de ingesta.

Dependiendo de las características de la enfermedad intercurrente puede hacerse necesario el ingreso hospitalario, como es el caso de neumonías, vómitos o diarreas incoercibles, deshidrataciones en general...etc, dado que las medidas terapéuticas eficaces (fluidoterapia,

reajuste importante de la insulino terapia) no son factibles de ser tomadas de forma ambulatoria.

8.5 INTERVENCIONES QUIRURGICAS.

La condición de Diabetes Mellitus, aparte de complicaciones vasculares graves, no supone ninguna contraindicación para ningún tipo de intervención quirúrgica, siempre y cuando se encuentre bien compensada. De no estarlo, la propia intervención puede desencadenar un mayor grado de descompensación o, lo que es peor, una descompensación grave con cetosis e hiperpotasemia que puede producir un desenlace fatal durante la anestesia.

La cirugía mayor induce un estado de stress con aumento de secreción de hormonas coninsulares (catecolaminas, hormona del crecimiento, cortisol), creando una situación de insulinoresistencia que produce un estado metabólico caracterizado por hiperglucemia, hiperlipemia y acelerada destrucción proteica.

Por este motivo en diabéticos mal controlados puede ser necesario su admisión hospitalaria una semana ó 10 días antes de una intervención quirúrgica para llevar a cabo su compensación, aun cuando lo ideal es que el paciente se encuentre compensado los meses anteriores a la operación.

La alimentación a veces debe ser reajustada en el sentido de proporcionar un aporte calórico adecuado (mínimo 1500 calorías) los días previos a la intervención con la adecuada cantidad de proteínas para favorecer en general un mejor estado físico y una adecuada recuperación postoperatoria.

En el caso de intervenciones bajo anestesia local en que no es necesaria la condición de ayuno, no es preciso adoptar medidas especiales ni variar los requerimientos de insulina o antidiabéticos orales.

Si la intervención precisa la anestesia general y por tanto ayuno pre y postoperatorio, en los diabéticos que siguen tratamiento con antidiabéticos orales debe suspenderse la administración de éstos e instaurar insulino terapia en los días previos a la operación para obtener un óptimo grado de compensación. Son necesarios los controles glucémicos pre, intra (depende de la duración y tipo de intervención) y postoperatorios. Durante la intervención, el control deberá llevarse a cabo mediante administración de suero glucosado e insulina cristalina, la cual deberá mantenerse hasta que el paciente reciba alimentación por vía oral de forma regular.

La dosis de insulina se deberá establecer en orden a los controles glucémicos y de glucosuria obtenidos mientras el paciente se halle con dieta líquida y blanda antes de pasar a su alimentación sólida habitual.

Cuando deba realizarse una intervención de urgencia se adoptarán medidas como si de una descompensación aguda se tratara (Controles frecuentes de glucemia e ionograma, fluidoterapia)

Cuando el diabético se encuentra descompensado, y si la indicación quirúrgica lo permite, debe aplazarse la intervención hasta que el paciente se encuentre en un adecuado control metabólico.

Idénticas medidas deben adoptarse cuando se realicen exploraciones que precisan de preparación especial (arteriografía, endoscopia digestiva, etc.).

8.6 EXTRACCIONES DENTARIAS.

Los diabéticos descompensados presentan una mayor tendencia a las infecciones que los individuos no diabéticos. Al igual que estos últimos es necesario que el diabético acuda al odontólogo como mínimo dos veces al año.

Ante cualquier tipo de intervención es conveniente que la diabetes se encuentre compensada, pues, de otro modo, la probabilidad de infección es más elevada.

En general, las circunstancias que rodean a las extracciones dentarias tienden a descompensar la diabetes, por lo que es conveniente la realización de controles analíticos (sangre y orina) tras la correspondiente cirugía dental por si fuera necesario variar temporalmente los requerimientos de insulina o antidiabéticos orales.

En cualquier caso, estas alteraciones tienen menor importancia y son más fácilmente controlables cuando el diabético se encuentra previamente compensado. A la inversa, el correcto estado bucal previene la formación de abscesos que descompensan la Diabetes.

8.7 TRABAJO.

El diabético bien compensado y libre de complicaciones vasculares puede realizar cualquier tipo de trabajo al igual que cualquiera persona no diabética. Es decir, la mera condición de Diabetes no debe ser condición excluyente para que un diabético no ejerza una determinada profesión.

Ahora bien, para aquellos diabéticos inestables insulino dependientes, existen una serie de trabajos no aconsejables, como pueden ser aquellos en los que se pueda arriesgar su integridad física (andamios, tejados..) o la de otras personas (pilotos, conductores...) dado que un accidente hipoglucémico puede desencadenar una catástrofe.

No cabe duda que la aparición de complicaciones vasculares y sobre todo de retinopatía diabética con importante afectación de la agudeza visual limita en gran parte las perspectivas profesionales de un diabético al igual que a otras personas no diabéticas con defectos de visión.

Por otra parte, las circunstancias laborales irregulares son difíciles de compaginar con los requerimientos del tratamiento, como puede ser los horarios de trabajo, tipo de comidas (comedores colectivos), horarios de las mismas y la disponibilidad para la realización de ejercicio físico. Este es un factor de suma importancia, pues es parte de la vida del diabético y muchas veces es fundamental para considerar el régimen de alimentación o la pauta más adecuada de insulino terapia o antidiabéticos orales.

El stress es absolutamente indeseable para mantener un adecuado control metabólico.

Cuando el diabético se encuentra en un trabajo incompatible con los requerimientos de su trabajo inicialmente debe tratar de buscar una ocupación más acorde con sus necesidades. Lamentablemente esto puede ser difícil hoy en día, por lo que en muchas ocasiones es preciso adaptar las pautas terapéuticas a los horarios laborales.

Es el caso de personas que trabajan por la noche y duermen durante el día o el de los que tienen turnos diferentes de trabajo.

Aunque no pueden dictarse normas y es necesario recurrir al análisis de cada caso individualmente para adoptar las medidas terapéuticas más oportunas, es evidente que la educación diabetológica y más específicamente el autocontrol es el dispositivo más eficaz que poseemos para solventar estos problemas.

9. CONCLUSIONES.

El tratamiento de la diabetes mellitus, como toda terapéutica, es un arte, que hace necesario considerar la existencia de los dos tipos principales de diabetes (DMID y DMNID), además de los diversos factores individuales, que dan como resultado que sea imposible fijar un esquema terapéutico general, por lo tanto, solo se pueden indicar algunos principios.

El tratamiento terapéutico aceptado convencionalmente considera básicamente a la dieta, ejercicio y si así lo requiere el empleo de hipoglucemiantes orales o incluso de insulina.

Las indicaciones terapéuticas deben de ser específicas para cada paciente, de acuerdo a la gravedad de la diabetes.

Es importante, hacer conciencia tanto en el médico como en el paciente, que la administración concomitante de ciertos fármacos pueden provocar una interacción farmacológica, dando como resultado un descontrol de su diabetes.

10. BIBLIOGRAFIA.

1. Anderson L, V.Dibble M, R. Turkkip, S Mitchell H., and J.Rynberger H. *Nutrición y dieta de Cooper*. 17^{ava}. Edición Nueva editorial Interamericana. México 1988. pp:537-535.
2. Akerb l om H. K and A. Kaprio Fern. *Care in Diabetic Emergencies*. Indian J. Pediatr. (suppl) 1989;56: S71-S76.
3. Albisser A. M. *Intelligent instrumentation in diabetic management*. CRC Critical Reviews in Biomedical Engineering. 1989;17:1:1-14.
4. Bantle J.P., S. Weber Marilyn., et al. *Rotation of the anatomic regions used for insulin injections and day -to- day variability of plasma glucose in type I diabetic subjects*. J. A. M. A. 1990; 263:13:1802-1806.
5. Baynes John W. *Role of oxidative Stress in Development of Complications in Diabetes*. Diabetes :1991;40: 405-412.
6. Berastein R. K. *Insulin Injections: Rotation of anatomic regions and plasma glucose*. J. A. M. A. 1990;264:12:1535.
7. Berger M. P. and Roadbard D. *A Pharmacodynamic approach to optimizing insulin therapy*. Computer Methods and Programs in Biomedicine. 1991;34:241-253.
8. Bevan John A., et al. *Fundamentos de Farmacología. Introducción Los principios de acción de los fármacos*. 2^a Edición Editorial Harla. México 1982. pp:460-467.
9. Bolinder J, Wahrenberg H., Persson A., et al *Effect of pancreas transplantation on glucose counterregulation in insulin-depdent diabetic pacientes prone to severe hypoglycaemia*. J. Int. Med. 1991: 230: 527-533.

10. Broderick Gregory A. and Schwartz Stanley. Erectile Dysfunction in Diabetes. Hospital Practice 1991;139-155.
11. Brown Elizabeth (Report) Diagnostic and therapeutic technology assessment (DATA). J.A.M.A. 1991; 81:371-376.
12. C.Simonson Donald and Dzau J. Victor Workshop IX-Lipids, Insulin, Diabetes. Am.J. Med. 1991;90 (suppl 2A).2A-85S - 2A-86S.
13. Calhoun J. H and Mader J.T Infection in the Diabetic Foot. Hospital Practice 1991;3:81-104.
14. Clark Wesley G. and Craig Brater.GOTH. Farmacología Clínica. 12^{ava} Edición. Médica Panamericana. México 1990. pp: 423-432.
15. Clostrini V. Nicholas y Thomson M.William. Manual de Terapéutica Médica. 3^a Edición. Salvat Editores. España 1979.
16. Crabbe C. Diabetic Complications Scientific Clinical Aspects. 1th Edition. Ed.Churchill Livingstone. Singapore 1987. pp:227-246.
17. Craig R. Charles y Stitzel E. Robert. Farmacología Médica. 1^{er} Edición. Nueva Editorial Interamericana. México. 1984. pp:927-940.
18. Davidson J.A., C. Ramirez Luis and Raskin Philip. Transfer of patients with diabetes from semisynthetic human insulin to human insulin prepared by recombinant DNA technology using Baker's Yeast:A double-blind, randomized study. Clin.Therap. 1991;13:5:557-568.
19. DÍPALMA J.R. Farmacología Básica y Terapéutica Médica. Primer Edición. La prensa Médica Mexicana. México 1976.
20. Duckworth William C. Intensive Management of Type II

- Diabetes. Hospital Practice 1991; 65-85.
21. Dupré J. Insulin Therapy: Progress and prospects. Hospi. Pract. 1983;18:11:171.
 22. Editorials. Hipoglycaemia and Diabetes Control. The Lancet. 1991;339:853-855.
 23. Editorials. MIDDW enigma. The lancet. 1990;355:1187-1188.
 24. Farías M. Guillermo. Química Clínica. 1ª Edición. El manual moderno. Mexico 1988. pp:315-341.
 25. Fernando ER. DietTherapy Among Young Diabetics in the Philippines. Ind. J. Pediatr (Suppl) 1989; S67-S70.
 26. Figuerola D. Avances en el tratamiento de la diabetes. Incluido en Avances en Terapéutica 14. Editores J. Laporte y J. R. Laporte. Salvat 1986.
 27. Flores Lozano Fernando, Solano Sanchez Alberto, Quibrera I. Ricardo, et al. Endocrinología. 1ª Edición. Ediciones Francisco Mendez Cervantes. México 1990. pp: 487
 28. Florkowski C.M., and J. Kendall M. Pathophysiology of hipertensión in diabetes mellitus-Implications for management. J. Clin. Pharm. Therap. 1991;16:153-160.
 29. Garcia de Alba J., Rios González Jesús y Castañeda Parra Ramón. Algunos aspectos clínicos epidemiológicos de la diabetes mellitus. Salud Pública Méx. 1989;31:659-673.
 30. Garcia Salnz. J. A. Hormonas: Mensajeros químicos y comunicación celular. 1ª Edición. 1987. La ciencia desde México. Fondo de Cultura Económica. México 1987.
 31. Garcia Valdecasas F., Salva J.A., Laporte J. y Cuenca Eduardo.

Farmacología. 7ª Edición. Librería Espaxs. España 1978.
pp: 396-406.

32. Gennaro R., Alfonso, et al. Kensington Farmacia 1 17ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Argentina 1987.
pp: 957-958.
33. Gizurarson Suelnbjörn and Bechgaard Erick. Study of nasal enzyme activity towards insulin. *in vitro*. Chem. Pharm. Bull. 1991; 39: 8: 2155-2157.
34. Gath Andres. Medical Pharmacology (Principios and concepts). Fifth Edition. C.V. Mosby Company. Saint Louis 1970. pp: 419-431.
35. Grenspon J.S., et al. A Product Warning Label to Encourage Prepregnancy Control of Diabetes. J.A.M.A. 1991; 266: 16: 2225.
36. Griffin J.P., et al. A manual of Adverse Drug Interactions. Fourth Edition. Wright. pp: 40, 78-79, 199-213 and 276.
37. Guía Profesional de medicamentos. Editorial El manual moderno. México 1984.
38. Guía Profesional de medicamentos. Editorial El manual moderno. México 1990.
39. Hancu N., Zurro H.J., et al. Correlación entre los lípidos plasmáticos y la microproteinuria en la diabetes mellitus. Rev. Clin. Esp. 1991; 189: 257-259.
40. Hansten Philip D., 1981 Interacciones de las drogas. Importancia clínica de las interacciones de las drogas y los efectos sobre los resultados del laboratorio clínico. 4ª Edición. Panamericana Argentina, 1981.
41. Hansten P.D. Drug Interactions. Fifth edition 1985. Lea &

Febiger Philadelphia U.S.A.

42. Heep K.D., Kerner W., Pfeiffer E.F. " Feed back Controlled and Preprogram Med. Insulin Infusion in Diabetes Mellitus " Supplement. Series vol. Núm. 8. George Thieme Verlag. Nueva York, 1979.
43. Horton Edward. S Exercise in the treatment of NIDDM (aplications for GDM Diabetes. 1991;40:(suppl 2) 175-78.
44. I. Bell Graeme Molecular defects in diabetes mellitus. Diabetes 1991;40: 413-422.
45. Ilson B., Bland Phillips et al., Metabolic Acidosis a Diabetic Man. Hosp. Practice. 1990: Oct 15: 132-138
46. Iversen E., Jeppesen D. and Steensgaard Hansen F. Direct diabetogenic effect of diltiazem ? J.Int. Med. 1990;227: 285-286.
47. J. Jones Barbara. Effects of diltiazem hydrochloride on glucose in persons at risk for diabetes mellitus. Clin. Pharm. 1988;7: 235-8.
48. J. Laporte Progresos en Terapéutica. Edición dirigida por F.G. Valdecasas/J. Laporte. Salvat Editores Barcelona 1973.
49. J. Zanón III Golden, V. Abobo Cyril, et al. Potencial use of aldose reductase inhibitors to prevent diabetic complications. Clin. Pharmacy. 1990;47: 446-57.
50. Kahn G. R. <<Insulin resistance, insulin insensitivity and insulin unresponsiveness: a necessary distinction>>. Metabolism., 1978;27: 1893-1902.
51. Kaller H. 1990. Perinatal mortality and congenital malformations in infants born to women with insulin-dependent

- diabetes mellitus-United States, Canada and Europe, 1940-1988. J. A. M. A. 1990;264:4:437,441.
52. Kalu I.Ogbonnaya, Aram Ridha. Diabetic Diarrhea. Arch. Intern. Med. 1990;150:262-267.
 53. Katzung G. Bertram. Farmacología Básica y Clínica 1^{er} Edición. El manual moderno. México. 1984.
 54. Kerschener L. Velma., Nutrición y Terapéutica Dietética. 3^{er} Edición. El manual moderno. México 1984.
 55. Kerr D., Raza Mansur, Smith Nicola and A. Leatherdale Brian. Importance of insulin in subjective, cognitive, and hormonal Responses to Hypoglycemia in Patients with IDDM. Diabetes 1991; 40:1057-62.
 56. Kitzmiller J.L. et al., Preconception Care of Diabetes. Glycemic Control Prevents Congenital Anomalies. J. A. M. A. 1991;265:6:731-736.
 57. Klotz Boris. La diabetes en el adulto y su tratamiento. Primer Edición. Editorial El ateneo. Argentina 1971.
 58. Krotkiewski M., C. Seidell J. and Björntorp P. Glucose tolerance and hyperinsulinaemia in obese women: role of adipose tissue distribution, muscle fibre characteristics and androgens. J. Int. Med. 1990;228:385-392.
 59. Krolewski Andrzej S. Warram Hames H. Valsania Paola, et al. Evolving natural history of coronary disease in diabetes mellitus. Am. J. Med. (suppl 2A) 1991;90:2A-56S -2A-61S.
 60. L Morselli P. Garattini S. and N. Cohen S. Drug Interactions. Raven Press Books, LTD. USA. 1974.
 61. Olson O. Charles. Diabetes. 1^{er} Edición Editorial Científica.

pp: 1-7,159-238.

62. Iaron Z. Definition and classification of Diabetes. Indian J. Pediatr. (suppl) 1989;56: S3-S5.
63. Lebovitz Harold E. and Vinik Aaron I. Workshop VIII- Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy, and Tight Control. Am. J. Med. (suppl 2A) 1991;90: 2A-80S - 2A-84S.
64. Utter Manuel. Farmacología Experimental y Clínica. 7ª Edición. Editorial El ateneo. Argentina 1988. pp: 935-980.
65. Ullas Roberto. Compendio de endocrinología. 4ª Edición. ediciones Francisco Mendez Cervantes. México 1981. pp: 183-256.
66. Losbel S., Spratto George y Hecheimer Estelle. Manual de Farmacología. Primer edición. Editorial Limusa. México 1986.
67. Malacara J.M., García Viveros M., Valverde R.C. Fundamentos de Endocrinología Clínica. 4ª Edición. Ediciones Salvat Mexicana. México 1990.
68. Malacara Manuel, Davalos L.E., et al. Los factores de riesgo de las complicaciones de la diabetes mellitus. J. Invest. Clin. 1991;43: 3-9.
69. Matthew J. Orland Manual de Terapéutica Médica. 7ª Edición Salvat Editores. México 1990.
70. Metz Robert. y Larson B. Erick. Manual de Endocrinología. Primer Edición. Editorial Interamericana. España 1987.
71. Meyers H. F., Jawetz Ernest., et al. Manual de Farmacología Clínica. 4ª Edición. México 1980.
72. Miller-Catchpole R., Diagnostic and Therapeutic Technology

Assessment (DATTA). J. A. M. A. 1989;262:22:3195-98.

73. Moncada Lorenzo E. Educar en diabetes. Guía para educadores. Barcelona: Científica-Médica., 1984.
74. Murray K. R. Bioquímica de Harper. Onceava Edición. El manual moderno. México 1988.
75. Oakley W. G Diabetes Mellitus. Primer Edición. Ediciones Doyma.
76. Palmer Jerry P. and McCulloch David K .Prediction and prevention of IDDM-1991 Diabetes 1991;40:943-947.
77. Patrick Alan W., W. Bodmer Charles., et al. Human insulinand awareness of acute hypoglycaemic symptoms in insulin-dependent diabetes. Lancet 1991;338:528-32.
78. Pecoraro E. Roger, Ahroni H. Jessie, Boyko J. Edward and Stensel L. Victoria. Chronology and Determinants of Tissue Repair in Diabetic Lower-Extremity Ulcers. Diabetes 1991 ; 40:1305-13.
79. Pfeiffer E.F. Artificial pancreas: state of the art. International J. Art. Organs.. 1988;5:2:150-153.
80. Pinelli L., Oliveri A., Maffei C., et al., Nutrition and Insulin Dependent Diabetes in the Young: General Approaches. Indian J. Pediatr. (suppl) 1989;56:S63-S65.
81. Ponte Ch.D., Monitoring the patient with diabetes mellitus -how to avoid medication errors. Hosp Pharm. 1989;25:280-283, 289.
82. Porte D., Halter J.B., et al. Plasma Glucose Control and Diabetic Neuropathy in Diabetes Management en the 80s. Preager. Pág. 56-64.1982.

83. Pramming S., Thorsteinsson B., Bendtsen I and Binder C. The relationship between symptomatic and biochemical hypoglycaemia in insulin-dependent diabetic patients. *J. Int. Med.* 1990;228:641-646.
84. Queu a vuiffers. Parlemuter. Obraska. Kopf Cuadernos de Fisiología Normal y Patológica. 2ª Edición. Editorial Toray-Masson. España 1970.
85. Rand Lawrence J. Diabetic Retinopathy ¿Can we Modify its course? *Am. J. Med. (Suppl 2A)* 1991;90:2A-66S - 2A-69S.
86. Raskin P., and Clements R.S., The use of human insulin derived from Baker's Yeast by recombinant DNA technology. *Clin. Therap.* 1991; 13:5:569-578.
87. Reach G. Bioartificial pancreas: Status and bottlenecks. *Int. J. Art. Org.* 1990;13:6:329-336.
88. Reddi A.S. and Camerini-Davalos Rafael. Diabetic Nephropathy (An Update) *Arch. Intern. Med.* 1990;228:347-352.
89. Robbins L. Stanley Patología Estructural y Funcional . Primera Edición. Editorial Interamericana. México. 1978.
90. Rocher Leslie Diabetic Nephropathy (the internist's role). *Arch. Intern. Med.* 1990;150:26-28.
91. Rodwell W. Sue. Manual Práctico de Nutrición. Primer Edición editorial Interamericana. México 1987.
92. Rodwell W. Sue. Nutrition and Diet Therapy. Sixth edition. Times Mirror/Mosby Collage Publishing. USA. 1989.
93. Rosen Ora M. Structure and function of insulin receptors. *Diabetes.* 1989;38:1508-11.

94. Ryan M.C., Atchison Joy., et al. Mild hypoglycemia associated with deterioration of mental efficiency in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Pediatr.* 1990;117: 32-38.
95. S. Erill. Problemas que se plantean en el tratamiento de la diabetes con hipoglucemiantes orales. Incluido en Avances en Terapéutica 3. Editor J. Laporte y J.A. Salvá. Salvat 1972.
96. Samuels Mary H., and Eckel R.H. Massive insulin overdose: Detailed studies of free insulin levels and glucose requirements. *Clin. Toxicology.* 1989;27: 3:157-168.
97. Schwartz. S.I et al., Double-Blind, placebo controlled study of ramipril in diabetics with mild moderate hypertension. *Clinical Therapeutics.* 1993;15:1: 79-87.
98. Scherer J.C. Introducción a la Farmacología Clínica. 2ª Edición. Editorial Harla. México 1985.
99. Schmitz A., Christensen T., et al. Kidney function and cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetics (NIDDM) with microalbuminuria. *J. Int. Med.* 1990;228: 347-352.
100. Schoröder, Krupp., et al. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. 28ª Edición. El manual moderno. México 1993.
101. Selam J.L. and M.A. Charles., Devices for insulin administration. *Diabetes care.* 1990;13:9: 955-979.
102. Smith U.I.F (Editorial). Insulin resistance- a major hazard for cardiovascular disease?. *J. Int. Med.* 1990;227: 219-220.
103. Shor Pinsky Velul Interacción de Medicamentos. Primer Edición. Nueva Editorial Interamericana. 1991.

104. Seaquis E R, Goetz F.C., et al. Familiar clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. N.Engl. J. Med. 1989; 320:1181-5.
105. Sarri Omar, Beauregard Hugues, et al. Somatostatin analogue, Octreotide, reduces increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. J.A.M.A. 1991; 265: 7: 888-892.
106. Seymour L.H. et al. Manual de Nutrición Clínica. Primer Edición Editorial Limusa. México 1988.
107. Spiro R.G. N.Eng J. Med (1973) 288: 1337
108. Steel J.M., et al., Sulphonylureas in pregnancy. Lancet 1991; 338: 1222.
109. T. Herfindal and L. Hirschman Joseph. Clinical Pharmacy and Therapeutics. The Williams & Wilkins. Company. USA. 1975.
110. Tan Siok-Hoon Monitoring of diabetes in children. Indian J. Pediatr. (suppl) 1989; 56: S57-S62.
111. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. Am. J. Med. 1991; 90: 450-459.
112. Thomson A. John. Endocrinología Clínica. 2ª Edición. Nueva Editorial Interamericana. México 1984.
113. Tortora J. Gerard, Anagnostakos Peter Nicholas. Principios de Anatomía y Fisiología. Primer Edición. Editorial Harla. México 1980.
114. Trámolíeres J. Tchobroutski G.L. de Gennesl Amiel C., et al. Nutrición y Metabolismo. Primer Edición. Editorial Espaxs.

España. 1974.

115. University Group Diabetes Program. " A study of the effects of hypoglycaemic agentes on vascular complications in Patients with adult onset diabetes.II Mortality Results ". Diabetes. 1970; 19: Suppl 2: 785-830.
116. Vaquero P.M., Pallardo F.L., et al., Influencia de la diabetes mellitus en la urgencia hospitalaria. Rev. Clín. Esp. 1990;166:151-154.
117. W. Baynes John. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. Diabetes 1991; 40:405-412.
118. W. Rooke Thom. and J.Osmundson P., The influence of age, sex, smoking, and diabetes on lower limb transcutaneous oxygen tension in patients with arterial occlusive disease. Arch. Intern. Med. 1990;150:129-132.
119. W. Stout Roberto. Insulin as a mitogenic factor: rle in the pathogenesisi of cardiovascular disease. Am. J. Med. 1991;90:(suppl 2A) 2A-62S - 2A-66S.
120. Walker D.J and Viberti GianCarlo. Recurrent nocturnal hypoglycemia in an insulin-dependent diabetic patient receiving a small daily dose of insulin. Am. J. Med. 1990;88:537-539.
121. Walker D.J, Dodds A.R., et al.. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. Lancet 1989;8677:1411-1415.
122. Windom Barbara and C. Simonson Donald. Glycemic control and Neuropsychologic function during hypoglycemia in patients with insulin-dependent DM. Annals of internal Med. 1990;112:904-912.

123. Wingard B. Samuel, M. Brody Theodore., et al Human Pharmacology Molecular -to-Clinical. 1th Edition. Mosby Year Book. USA. 1991.
124. White J. R and Campbell R. K., Guide to Mixing Insulins. Hosp. Pharm. 1991: 28:1046-1048.
125. Zárate Treviño Arturo. Diabetes Mellitus. Bases para su tratamiento. Primer Edición. Editorial Trillas. México 1989.
126. Zurro Hernandez J, Hancu N, Lobón Cerviá, et al. Patrón de Lípidos Plasmáticos e Insulinemia en varones con diabetes mellitus no insulino dependiente y moderada obesidad. Rev. Clin. Esp. 1991: 189:172-174.

APENDICE A

LISTA DE SUBSTITUTOS ALIMENTICIOS PARA DIABETICOS.

(Kerschner Velma L., 1984)

INFORMACION GENERAL.

- * Para medir la ración se usará una taza o una cuchara estándar para mediciones.
- * Los vegetales se preparan sin grasa. (Puede utilizarse un sustituto para grasa en la preparación del alimento, si está permitido en la dieta.
- * Las frutas no se endulzan si proceden de latas o están congeladas.
- * Las carnes se hornean, asan o cuecen, a menos que se permita una ración de grasas.
- * Los alimentos no deben ser espesados con harina o con maizena, a menos que se utilice una ración substituta para el pan.
- * Si se desea pueden usarse condimentos que no contengan azúcar.

SUSTITUTOS PARA LECHE.

Cada ración contiene 8 gramos de proteína, trazas de grasa, 12 gramos de carbohidratos y 80 calorías. La leche contiene grasa saturada.

LECHE FORTIFICADA, SIN GRASAS:

Leche descremada o sin grasa.....	1 taza
En polvo (seca sin grasa, antes de añadir el líquido...)	1/3 taza
Enlatada, leche descremada evaporada.....	1 taza
Suero de leche, leche agria, hecha con leche descremada..	1 taza
Yogurt, hecho con leche descremada (natural, sin sabor..)	1 taza

LECHE FORTIFICADA, BAJA EN GRASAS:

Leche fortificada con 1% de grasa (se omite 1/2 ración grasas).....	1 taza
Leche fortificada con 2 % de grasa (se omite una ración de grasas).....	1 taza
Yogurth. hecho de leche fortificada con 2 % de grasa natural, sin sabor) (se omite una ración de grasa).....	1 taza

LECHE ENTERA (SE OMITEN 2 RACIONES DE GRASA):

Leche entera.....	1 taza
Leche entera evaporada, enlatada.....	1 taza
Leche agria, hecha con leche entera.....	1 taza
Yogurth, hecho con leche entera (natural, sin sabor)....	1 taza

SUSTITUTOS PARA VEGETALES.

Cada ración contiene 2 gramos de proteínas, 5 gramos de carbohidratos y 25 calorías. Todos son sin grasa. Una ración substituta es 1/2 taza

Alubia, judía, verde o amarilla	Jugo de jitomate.
Apio	Nabos
Berenjena.	Nabo de Suecia
Betabeles.	Pepino
Brócoli	Pimiento verde
Calabacitas	Quimnombó
Calabacita italiana	Ruibarbo
Cebollas.	Verdes:
Champiñones.	Acelga
Coctel, jugo de vegetales.	Betabel
Col	Col berza común
Col agria	Col rizada, berza
Colecitas de Brucellas	Diente de León
Coliflor	Espinacas
Esparragos	Nabos
Germinados de frijol.	Baynas de mostaza
Jitomates	Zanahorias

Los vegetales siguientes pueden usarse al gusto, si están crudos:

Achicora	Escarola
Berro	Lechuga
Col China	Perejil
Endivia	Rábanos

SUSTITUTOS PARA FRUTAS.

Cada ración contiene 10 gramos de carbohidratos y 40 calorías.
Todas sin grasa.

Bayas:

Arándano.....	1/2 taza
Frambuesa.....	1/2 taza
Fresa.....	3/4 taza
Zarzamora, mora.....	1/2 taza
Cerezas.....	10 grandes
Chabacanos frescos.....	2 medianos
Chabacanos secos.....	4 mitades
Ciruelas.....	2 medianas
Ciruelas pasas.....	2 medianas
Dátiles.....	2
Duraznos.....	1 mediano
Higos frescos.....	1
Higos secos.....	1
Jugo de ciruelas pasa.....	1/4 taza
Jugo de manzana.....	1/3 taza
Jugo de naranja.....	1/2 taza
Jugo de piña.....	1/3 taza
Jugo de toronja.....	1/2 taza
Jugo de uvas.....	1/4 taza
Mango.....	1/2 pequeño
Manzana.....	1 pequeña
Melones:	
Gota de miel.....	1/8 mediano

Melón chino.....	1/4 pequeño
Sandía.....	1 taza
Naranja.....	1 pequeña
Nectarina.....	1 pequeña
Papaya.....	3/4 taza
Pasas.....	2 cucharadas
Pera.....	1 pequeña
Piña.....	1/2 taza
Placaminero común (oriundo E. U. A.).....	1 mediano
Plátano.....	1/2 pequeño
Puré de manzana (sin endulzar).....	1/2 taza
Sidra.....	1/3 taza
Tangerina.....	1 mediana
Toronja.....	1/2
Uvas.....	12

SUSTITUTOS PARA PAN.

Cada ración contiene 2 gramos de proteína, 15 gramos de carbohidratos y 70 calorías. Todos los alimentos están restringidos en grasa excepto los que se enumeran en las listas de alimentos preparados.

PANES:

Blanco (incluyendo el francés y el italiano).....	1 rebanada
De trigo entero.....	1 rebanada
De centeno o negro con semillas de alcaravea.....	1 rebanada
Con pasas.....	1 rebanada
Rosca pequeña.....	1/2
Mollete inglés pequeño.....	1/2
Pan rol simple.....	1
Para hamburguesas.....	1/2
Media Noche.....	1/2
Pan molido seco.....	3 cucharadas
Tortilla de 15 cm.....	1

CEREALES:

Hojuelas de salvado.....	1/2 taza
Otros cereales preparados sin endulzar.....	3/4 taza
Cereal esponjoso (sin escarcha).....	1 taza
Cereales (cocinados).....	1/2 taza
Sémola (Cocida).....	1/2 taza
Arroz o cebada (cocidos).....	1/2 taza
Pastas (cocidas) (espagueti, macarrones, coditos).....	1/2 taza
Palomitas de maíz (preparadas sin grasa).....	3 tazas
Harina de maíz.....	2 cucharadas
Harina de trigo.....	2 1/2 cucharadas
Germen de trigo.....	1/4 taza

GALLETAS SALADAS:

De arrurruz.....	3
Graham, cuadros de 6 cm.....	2
Matzo, 10 x 15 cm.....	1/2
Obleas de centeno, 5 x 9.....	3
Ostión.....	20
Pretzels, 8 cm de longitud x 0.3 cm de diámetro.....	25
Saltines.....	6
Soda, cuadradas de 6 cm.....	4

FRIOLES, ARVENAS Y LENTEJAS:

Frijoles, arvejas y lentejas (cocidas).....	1/2 taza
Frijoles horneados, sin carne de cerdo (enlatados)..	1/4 taza

VEGETALES FARINACEOS:

Calabaza.....	3/4 taza
Chícharos verdes (enlatados o congelados).....	1/2 taza
Chilacayote.....	1/2 taza
Chirivía.....	2/3 taza
Haba.....	1/2 taza
Maíz.....	1/3 taza
Mazorca tierna de maíz, elote.....	1 pequeña
Canote.....	1/4 taza

Papa blanca..... 1 pequeña
 puré..... 1/2 taza

ALIMENTOS PREPARADOS:

Bizcocho, 5 cm de diámetro (omitir una ración substituta para grasas)..... 1
 Galletas saladas, redondas tipo mantequilla (omitir un substituto para grasa)..... 5
 Panecillo de maíz, 5 cm diámetro (omitir un substituto para grasas)..... 1
 Panecillo, simple, pequeño (omitir un substituto de grasas)..... 1
 Panecillo, de maíz, 5 x 5 x 2.5 cm (omitir un substituto para grasas)..... 1
 Panque, 12.5 x 1.25 cm (omitir un substituto para grasas).. 1
 Papas o chicharrón de harina, fritos en hojuelas (omitir dos substitutos para grasas)..... 15
 Papas fritas, en tiras 5-9 cm (omitir un substituto de grasas)..... 8
 Wafle, 12.5 x 1.25 cm (omitir un substituto para grasas)..... 1

SUSTITUTOS PARA CARNES.

Cada ración contiene 7 gramos de proteínas, 3 gramos de grasas y 55 calorías.

CARNE MAGRA (Todas en esta lista son bajas en grasas saturadas):

Res: Ternera (muy magra), res molida, bistec del lomo, bistec del costado, filete de solomillo, costillas, bola, tapa de la bola, aguayón, filete, todos los cortes de la pierna, tripas..... 30 gramos
 Carnero: Pierna, costilla, sirloin, lomo (asado y chuleta) pierna, espaldilla..... 30 gramos

Cerdo: Pierna, rabadilla, centro, espaldilla,
 Jamón ahumado (rebanadas del centro)..... 30 gramos
 Venado:Pierna, lomo, costilla, espaldilla,
 chuleta..... 30 gramos
 Aves de corral:Carne sin piel de pollo, pavo,
 gallina de Cornualles, gallina de Guinea, Faisán..... 30 gramos

Pescado:

Almejas, ostiones, escalopos, camarones..... 30 gramos
 Cualquiera fresco o congelado..... 30 gramos
 Salmón, atún, macarela, cangrejo, jaiba o
 langosta, enlatados..... 1/4 taza
 Sardinias (drenadas)..... 3

Quesos que contienen menos de 5 % de
 mantequilla..... 30 gramos
 Queso Cottage, seco y con 2 % de mantequilla..... 1/4 taza
 Frijoles y arvejas (omitir 1 sustituto de pan).... 1/2 taza

CARNE SEMI-MAGRA (Por cada ración substituida omitir 1/2
 sustituto para grasa. La crema de cacahuate es el único
 alimento en esta lista, bajo en grasas saturadas)

Res: Molida (15 % de grasa), cecina (enlatada),
 borde de la costilla (molida comercial)..... 30 gramos
 Cerdo:Lomo (todos los cortes del filete de
 solomillo), pata delantera (jamón curado),
 hombro, tocino canadiense, jamón
 cocido, codillo..... 30 gramos
 Hígado, corazón, riñones, mollejas (éstos son
 ricos en colesterol)..... 30 gramos
 Queso cottage, crema..... 1/4 taza
 Queso mozzarella, ricotta, queso de granja,
 neufchatel, parmesano..... 3 cucharadas
 Huevo (rico en colesterol)..... 1
 Crema de cacahuate. Omitir 2 raciones
 substitutas para grasas adicionales..... 2 cucharadas

CARNE RICA EN GRASA. (Por cada ración sustituida omitir un sustituto para grasa. Ninguno de los alimentos anotados en esta lista tienen contenido bajo en grasas saturadas).

Res: Pecho, cecina (pecho), carne molida (más de 20 % de grasa), hamburguesa (comercial), carne de lomo y cuello de la vaca (molida comercial), carne para asar (costillas, chuleta (costilla).....	30 gramos
Carnero: Pecho.....	30 gramos
Cerdo: Costillas, lomo (con todo la chuleta), carne molida, jamón campestre, jamón endiablado.....	30 gramos
Venado: Pecho.....	30 gramos
Aves de corral: Pollo capón, pato (domestico), ganso.....	30 gramos
Queso: Tipo Cheddar.....	30 gramos
Carnes frías.....	11 x 0.3 cm
Salchicha.....	1 pequeña

SUSTITUTOS PARA GRASA

Cada ración contiene 5 gramos de grasa y 45 calorías.

BAJO EN GRASAS SATURADAS:

Margarina suave, en tubo de barra.....	1 cucharadita
Aguacate (10 cm diámetro).....	1/8
Aceite: de maíz, semillas de algodón, cártamo, soja, girasol.....	1 cucharadita
Aceite: olivo.....	1 cucharadita
Aceite: de cacahuete.....	1 cucharadita
Aceitunas.....	5 pequeñas
Almendras.....	10 enteras
Nuez de cáscara lisa.....	2 grandes, enteras
Cacahuates:	
Españoles.....	20 enteros
Tipo Virginia.....	10 enteros

Nueces.....	6 pequeñas
Otras frutas secas.....	6 pequeñas

GRASAS SATURADAS:

Margarina regular, en barra.....	1 cucharadita
Mantequilla.....	1 cucharadita
Grasa de tocino.....	1 cucharadita
Tocino frito.....	1 tira
Crema ligera.....	2 cucharadas
Crema agria.....	2 cucharadas
Crema espesa.....	1 cucharada
Queso crema.....	1 cucharada
Aderezo francés.....	1 cucharada
Aderezo italiano.....	1 cucharada
Manteca de cerdo.....	1 cucharadita
Mayonesa.....	1 cucharadita
Aderezo para ensalada tipo mayonesa.....	2 cucharaditas
Lardo (manteca sin refinar).....	2cm. ³

ALIMENTOS PERMITIDOS SI SE DESEAN.

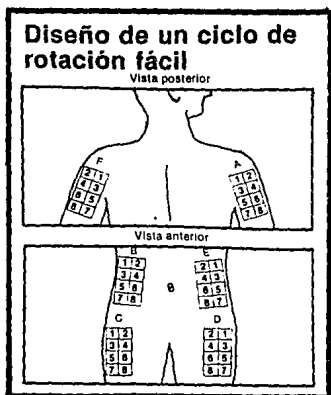
Café	Limón
Té	Menta.
Caldo claro	Mostaza
Consomé, sin grasa.	Nuez moscada.
Gelatina, sin endulzar.	Sazonador de cebolla.
Tabletas de cuajo.	Sazonador de perejil.
Sazonador de apio.	Pimienta, negra o roja.
Canela.	Edulcorantes no energeticos.
Arándano agrio, sin azúcar.	Vinagre.
Ajo.	Pepinillos (Agridos o encurtidos sin endulzar)

ESTAS LISTAS SE ADAPTARON DE LAS EXCHANGE LISTS FOR MEAT PLANNING
(LISTAS DE ALIMENTOS EQUIVALENTES PARA LA PLANEACION DE
COMIDAS).

APENDICE B

MODELO PARA LA VARIACION DE LOS SITIOS DE APLICACION DE LA INYECCION DE INSULINA.

(Loebel Suzanne., et al., 1986)



Al seguir el bosquejo se advertirá que el brazo derecho está marcado con una A, el lado derecho del abdomen con B y el muslo derecho con C. Pasando hacia el lado izquierdo del cuerpo, el muslo izquierdo está marcado con D, el abdomen con E y el brazo izquierdo con F. Cada una de estas áreas se puede tomar como un rectángulo que se divide como se muestra, en 8 cuadros de más de 2.5 cm por lado. Se numeran dichos cuadros comenzando del extremo superior externo, al cual se le asigna el número uno, hacia el extremo inferior el cual se numera como 8, dirigiendo los números pares hacia el centro del cuerpo.

MODELO PARA LA VARIACION DE LOS SITIOS DE APLICACION DE LA
 INYECCION DE INSULINA .

(Loebel Suzanne, et al., 1986)

Tabla de inyecciones

SITIO		1	2	3	4	5	6	7	8
Brazo der.	A								
Lado de- recho del abdomen	B								
Muslo der.	C								
Muslo izq.	D								
Lado iz- quierdo del abdomen	E								
Brazo izquierdo	F								

Al seleccionar el cuadro 1 e inyectar en cada una de las seis áreas desde A hasta F tomara 6 días regresar al área A. Posteriormente se selecciona el número 2 y se inyecta en cada una de las 6 áreas, de nuevo se le da una rotacion al cuerpo, regresando en 6 días al área A. Se sigue con el cuadro número 3 y así sucesivamente. Es fácil observar que este procedimiento proporciona 48 sitios diferentes en los cuales aplicar las inyecciones. Si se pone una inyección diaria pasaran muchos días antes de regresar al cuadro A-1... casi siete semanas.