



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

DETERMINACIÓN TEMPRANA DE DAÑO RENAL EN POBLACIÓN  
PORTADORA DE DIABETES MELLITUS ADSCRITA AL CENTRO DE SALUD  
“SAN MIGUEL PALMAS”, MUNICIPIO DE PEÑAMILLER, QUERÉTARO.

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MÉDICO CIRUJANO

PRESENTA:

SAÚL CARLOS GARCÍA PEDRAZA

DIRECTOR DE TESIS:

M.C. ANTONIO GÓMEZ MÚJICA

PRESIDENTE MÉDICO DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE DIABETES

2013-2015.

ASESOR DE TESIS:

MCSP. MARISELA TORRES VACA

PROFESOR DE TIEMPO COMPLETO EN CLÍNICAS MÉDICAS

MÉXICO, D.F. MAYO 2015



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 esta 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.

## **AGRADECIMIENTOS:**

Es necesario expresar el profundo agradecimiento hacia el director de ésta tesis, el M.C. Antonio Gómez Mújica, posgraduado en Medicina Familiar y Director de la Federación Mexicana de Diabetes A.C., quien además de enriquecer enormemente la esencia del presente siempre me brindó su más sincero apoyo.

A la M.C. Marisela Torres Vaca, posgraduada en Anestesiología y Maestra en Ciencias de la Salud Pública, quien siempre encaminó este trabajo con paciencia y comprensión.

Al M.C. Alberto Chávez Castro, posgraduado en Medicina Familiar, por mostrar apoyo incondicional y aliento hacia la superación.

Al Dr. en Farmacología y Secretario Técnico de la Carrera de Médico Cirujano de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Víctor Manuel Macías Zaragoza, ejemplo de integridad, determinación y compromiso.

Al Dr. Mario Alfredo Rodríguez León, Jefe de la Carrera de Médico Cirujano, quien ha sido un honor participe en el proceso de titulación.

Siempre agradeceré su presencia en mi formación como profesores y maestros de vida.

Y por supuesto, siempre estaré orgulloso de pertenecer y defender a la Máxima Casa de Estudios, mi segundo hogar.

## **A MI FAMILIA:**

### MIS PADRES.

El mejor regalo que pudo darme la vida, el eje de mi ser, responsables de mis logros y felicidad.

### MIRIAM Y YOSANDI:

El núcleo de mi fuerza y determinación.

### MIS ABUELOS:

Grandes maestros.

### MIS HERMANOS DE VIDA:

Joel, Oscar y Javier quienes siempre estarán ahí, Salvador, Miguel, Edgar y Jonatan de quienes he aprendido aun sin saberlo.

A Matt, Gigi y Max.

## CONTENIDO:

I. RESUMEN .....	1
II. ANTECEDENTES HISTÓRICOS .....	3
i. SAN MIGUEL PALMAS .....	3
ii. DIABETES MELLITUS <sup>4</sup> .....	8
iii. NEFROPATÍA DIABÉTICA <sup>9</sup> .....	23
III. EPIDEMIOLOGÍA.....	26
i. TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA.....	26
ii. ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES .....	28
a. OBESIDAD.....	28
b. HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA <sup>17</sup> .....	30
c. DISLIPIDEMIAS <sup>18</sup> .....	32
d. DIABETES MELLITUS .....	32
1. COMPLICACIONES.....	35
2. VISION A FUTURO.....	37
e. SÍNDROME METABÓLICO <sup>16</sup> .....	37
IV. DIABETES MELLITUS.....	38
i. FISIOPATOLOGÍA <sup>35,36</sup> .....	38
a. RESISTENCIA A LA INSULINA .....	39
b. AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN HEPÁTICA DE GLUCOSA .....	41
c. DISMINUCIÓN EN SECRECIÓN DE INSULINA (DAÑO DE LA CÉLULA $\beta$ ) <sup>37</sup> ....	41
d. AUMENTO EN LIPÓLISIS .....	44
e. AUMENTO EN SECRECIÓN DE GLUCAGÓN .....	45
f. DISFUNCIÓN DE NEUROTRANSMISORES .....	45
g. DISMINUCIÓN DEL EFECTO INCRETINA.....	45
h. AUMENTO DE LA ABSORCIÓN DE GLUCOSA .....	46
i. OSTEOCALCINA <sup>39</sup> .....	47
j. MICROBIOTA INTESTINAL <sup>40</sup> .....	48
ii. HISTORIA NATURAL DE LA DMT2 <sup>41</sup> .....	50
iii. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	53
iv. DIAGNÓSTICO <sup>42,43,44</sup> .....	54

a. PRE-DIABETES <sup>42,45</sup> .....	56
b. DIABETES <sup>42,43,44</sup> .....	57
v. TRATAMIENTO .....	58
a. HORMONAS PANCREÁTICAS Y FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS <sup>46</sup> .....	58
1. INSULINA .....	58
I. ACCIÓN ULTRARÁPIDA .....	61
II. ACCIÓN BREVE O CORTA .....	62
III. ACCIÓN INTERMEDIA .....	62
IV. ACCIÓN LENTA (BASEALES).....	63
2. ANTIDIABÉTICOS ORALES .....	64
I. SECRETAGOGOS DE INSULINA .....	64
i. SULFONILUREAS.....	64
ii. MEGLITINIDAS .....	65
II. BIGUANIDAS .....	66
III. TIAZOLIDINEDIONAS .....	67
IV. INHIBIDORES DE GLUCOSIDASA $\alpha$ .....	68
V. ANÁLOGOS DEL GLP-1.....	69
VI. INHIBIDORES DE LA DPP-IV <sup>50</sup> .....	70
VII. INHIBIDOR DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 <sup>51</sup> ....	71
b. NUEVAS PAUTAS DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO <sup>43</sup> .....	72
vi. COMPLICACIONES.....	76
a. MACROVASCULARES <sup>52</sup> .....	76
1. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA.....	77
2. ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA. ....	77
3. ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL .....	77
b. MICROVASCULARES <sup>53,54</sup> .....	78
1. NEUROPATÍA DIABÉTICA.....	82
2. RETINOPATÍA.....	83
3. PIE DIABÉTICO .....	83
4. NEFROPATÍA DIABÉTICA .....	83
I. DIAGNÓSTICO.....	84
II. PREVENCIÓN .....	88

III. TRATAMIENTO .....	88
2. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN .....	90
I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	90
II. JUSTIFICACIÓN .....	90
III. HIPÓTESIS .....	92
i. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN .....	92
ii. HIPÓTESIS NULA.....	93
iii. HIPOTESIS ALTERNA .....	93
IV. OBJETIVOS .....	93
i. GENERAL .....	93
ii. ESPECÍFICO.....	93
V. METODOLOGÍA .....	93
i. AREA DE INVESTIGACIÓN .....	93
ii. DISEÑO .....	94
iii. DEFINICIÓN DE UNIVERSO.....	94
1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	94
2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	94
3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN .....	94
iv. DETERMINACIÓN DE VARIABLES.....	95
1. DEPENDIENTE .....	95
2. INDEPENDIENTE .....	95
3. INTERVINIENTES.....	95
v. ESTRATEGIAS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS Y PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	96
vi. RESULTADOS.....	98
vii. DISCUSIÓN.....	104
VI. CONCLUSIONES .....	108
VII. ANEXOS .....	110
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	122

# 1. INTRODUCCIÓN

## I. RESUMEN

Desde hace algunas décadas, el mundo ha ido experimentando una transición epidemiológica, ahora son las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (en adelante ECNT) las que ocupan los primeros lugares de morbi-mortalidad.

La diabetes es una enfermedad crónica de causas múltiples que en su etapa inicial no produce síntomas y cuando se detecta tardíamente y no se trata de manera adecuada ocasiona complicaciones de salud graves como infarto al corazón, ceguera, falla renal, amputación de las extremidades inferiores y muerte prematura.

En México, se estima que los costos de atención por paciente que van desde, \$700 hasta \$3,200 dólares anuales (USD), lo que equivale al 11.6% del gasto en salud destinado a la atención de esta enfermedad y sus complicaciones.

La complicación crónica más temible y catastrófica es la enfermedad renal crónica terminal (en adelante ERCT), tanto por sus elevados costos económicos como por el sufrimiento humano, no sólo del paciente sino de todo el núcleo familiar.

La diabetes mellitus (en adelante DM) es la mayor causa de ERCT con aproximadamente del 40-44% de los casos nuevos y también se contempla a la nefropatía diabética como la primera causa de insuficiencia renal a nivel mundial.

Existen diversos biomarcadores para vigilar la función tubular renal como el nitrógeno ureico, creatinina y albúmina, de los cuales la mayoría se encuentran al alcance de la población general, ya que existen múltiples laboratorios que las realizan. Desafortunadamente, casi la cuarta parte de las personas de nuestro país viven en comunidades rurales (23.2%), las cuales difícilmente cuentan con acceso a servicios de laboratorio, complicando la adecuada monitorización que es recomendada por las guías internacionales.

El poblado de San Miguel palmas es una comunidad rural que se encuentra en la sierra gorda del Estado de Querétaro, con deficientes medios de comunicación y difícil acceso a servicios de salud, en ella existen 23 pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 (en adelante DMT2) que a pesar de tener un diagnóstico que en promedio supera los 5 años no cuentan con ningún tipo de evaluación renal. Es por esto, que se crea un plan para realizar detecciones de daño renal en todos ellos, utilizando un método semicuantitativo de fácil uso en el consultorio médico (las tiras reactivas “Micral-test” que detectan microalbuminuria en rangos de 0 a 100 mg/l, en 5 etapas: 0, 10, 20, 50 y 100 mg/l.). Lo que representa un método fácil y económico para la vigilancia de los pacientes crónicos en comunidades rurales de difícil acceso a servicios especializados.

Al realizar una valoración integral de los 20 pacientes que aceptaron ser parte del protocolo se realiza la determinación de microalbuminuria, misma que se hace evidente en un 95% de ellos, lo que nos lleva pensar en diversos factores probablemente existentes que condicionen el desarrollo de nefropatía: El primero, sería el mal control metabólico que estuvo presente de manera crónica en los pacientes, el segundo, es el tiempo de evolución y finalmente podría considerarse un factor externo a la DMT2 el consumo de agua rica en minerales.

Respecto a este último punto, se hace evidente la necesidad de un estudio que realice determinaciones aleatorias de función renal en pacientes de diversas edades, con la previa determinación de minerales en el agua de consumo para descartar un probable daño renal por minerales.

## II. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

### i. SAN MIGUEL PALMAS

México ha registrado un cambio importante en la distribución de su población.

En 1910, en la etapa de la Revolución Mexicana, el país se caracterizaba por tener el 80% de población rural y sólo el 20% era población urbana.

En 1950, poco menos de 43% de la población en México vivía en localidades urbanas, en 1990 era de 71 por ciento y para 2010, esta cifra aumentó a casi 78%. Es decir la distribución poblacional en nuestro país se invirtió en un siglo, siendo en la actualidad que el 80% vive en comunidades urbanas y sólo el 20% lo hace en el medio rural.

Se podría pensar que este fenómeno social hubiera traído grandes progresos económicos, sin embargo, nuestro país sigue presentando grandes contrastes socio-económico-culturales.

Un ejemplo de ello, es la Comunidad San Miguel Palmas, Municipio Peñamiller, en el Estado de Querétaro.

El Municipio de Peñamiller se localiza al centro oeste del Estado, en pleno semidesierto y es la puerta de entrada a la Sierra Gorda, con altitudes que van desde los 1280 a 3000 msnm. Colinda al sur con Tolimán y Cadereyta, al este con Pinal, al norte con los municipios de Xichú y Atarjea del Estado de Guanajuato, y al oeste con el municipio de Santa Catarina, también de Guanajuato. Tiene una superficie de 694.9 km<sup>2</sup>; la cual representa el 5.9% del total del estado.<sup>1</sup>

La localidad de San Miguel Palmas tiene 540 habitantes y está a 1450 metros de altitud. En la localidad hay 198 hombres y 342 mujeres. El ratio de fecundidad de la población femenina es de 3.01 hijos por mujer. El porcentaje de analfabetismo entre los adultos es del 7.47% (4.44% en los hombres y 9.97% en las mujeres) y el grado de escolaridad es de 6.30 (6.63 en hombres y 6.02 en mujeres).<sup>2</sup>

Como se puede apreciar la comunidad de San Miguel de Palmas corresponde por sus características a una población netamente rural (menos de 2500 habitantes).

Los primeros españoles que llegaron a la región de Peñamiller fueron encabezados por Don Nicolás de San Luis Montañez, quien realizó sus expediciones de conquista por la Sierra Gorda y regiones del interior.

En el siglo XVIII, la Sierra Gorda era una región conocida como “una mancha de gentilidad en el centro de la Nueva España”<sup>1</sup>, debido a la abundante cantidad de tribus chichimecas, especialmente Pames y Jonaces.

Al Poniente del Municipio se asentaron los Pames, grupos chichimecas que no ofrecieron resistencia a la llegada del Bachiller Don Jerónimo López de los Ángeles, procedente de Xichú, quien fundó la misión de San Miguel Palmas. Tras un corto periodo se ausentó en 1684, por motivos ignorados hasta el momento, y como consecuencia de aquella renuncia se suscitó en la sierra un hecho sin precedentes: los mismos indios convertidos, quisieron adoptar la civilidad que les ofrecían los dominicos. Se presentaron en Soriano en repetidas ocasiones requiriéndole a los dominicos un misionero para su comunidad.<sup>1</sup>

Posteriormente, acompañados de los habitantes del pueblo, procedieron a la demarcación y límites de la jurisdicción que fueron: los ranchos Las Limas, El Coyote, Los Molinos, El Encinal, El Puerto de los Ramos, La Tuna Mansa, El Puerto del Aire, Olveras, El Arroyo de las Palmas, El Carrizal, El Frontoncillo, Charcas y San Diego; repartiéndose las tierras y cerros entre los habitantes para fincar, sembrar y para pastos de los animales. Su primer alcalde fue José Andrés y el primer padre capellán fue el R. P. Fray Juan Gutiérrez. A dicho lugar se le denominó “La misión de San Miguel de la Cruz del Milagro” y se formó con 80 familias, 57 años antes que la Cabecera Municipal.<sup>1</sup>

La historia del pueblo de San Miguel Palmas<sup>3</sup> inicia el mes de abril del año 1691, dedicado a la naciente iglesia San Miguel de la Cruz Milagrosa, patrón de la misma iglesia. Se consagró agua para conferir el sacramento del bautismo y abrió

el primer libro de bautismos, de matrimonios, defunciones, providencias, fábrica y otros manuscritos

El licenciado Francisco Zarazúa y Arce acompañado de los religiosos instaló el ayuntamiento del estado civil.

1693

Se solicitó licencia del Obispo de México para edificar la iglesia Arcángel San Miguel, misma que se piensa fue terminada y bendecida el 29 de septiembre del año 1723 día de San Miguel Arcángel.

1748

El 14 de diciembre se señala como fecha de la fundación del presidio de Santa María de la Asunción de la Peña Millera (después Peñamiller), hoy Cabecera Municipal, con un concepto militar preventivo que hacía falta para controlar los restos de levantamientos por parte de las tribus que se resistían a la civilidad.

1761

El Sr. Virrey Don Joaquín de Montserrat expendió los títulos de posesión de las tierras, amparando los indígenas que vivían ahí.

También construyó un acueducto desde la angostura del río hasta las tierras del centro del pueblo, con el objeto que tuvieran los indígenas cosecha segura de maíz, frijol, caña y otras frutas de plantación de árboles, terminada la construcción los primeros días del mes de septiembre de 1761, es dedicada al Arcángel Miguel.

1774

La administración parroquial de esta misión pasa de San Pedro Tolimán a la de Santa María Peñamiller, probablemente por orden del gobierno eclesiástico, ignorando la causa.

Después que los conquistadores regresaron a México, se presenta el acta de inauguración de esta misión, misma que fue firmada por el Lic. Francisco Saraza y

Arce y por el ayuntamiento del pueblo. Esta acta se perdió como muchos documentos en la historia de Palmas.

1808

Don Francisco Torres llega a Misión de Palmas y se dedica a reconstruir la iglesia que amenazaba con desplomarse.

1824

El Obispo de Querétaro el señor Bernardo Garate, originario del estado de México, ordenó practicar el censo de los habitantes, dando 1110 habitantes de San Miguel Palmas de todas las edades.

1825

El presidio de Santa María Peñamiller obtuvo el rango de Misión de la Orden de los Franciscanos de la Provincia de San Pedro y San Pablo de Michoacán.

Llegó a esta Misión la ley del 20 de diciembre de 1827, donde ordenaba la expulsión de los españoles del país mexicano, la población armó una derrota a palos y ondas, causando la muerte de algunos en el cerro de España (llamado así porque muchos de los españoles se fueron a refugiar en este lugar que está cerca del puerto en este pueblo).

1828

Fray Vicente Velázquez dio mucho adelanto a su colegio reglamentando un plan de estudios primarios y secundarios, consistente en enseñanza rudimentaria, lengua latina, filosofía, teología dogmática y moral, oratoria sagrada, literatura y versificación castellana, entre sus escritos se encuentran romances del latín, composiciones latinas, párrafos de filosofía, etc.

1847

Con ocasión del decreto del gobierno referente a la usurpación de los bienes de la iglesia que expidió para sostener sus leyes, ordenó capturar hombres con el fin de

engrosar sus filas. Por este motivo el Sr. Eleuterio Quiroz se levantó en armas frente a las fuerzas de gobierno. Por tales revueltas y múltiples enfrentamientos, los pobladores de San Miguel Palmas se mudaron a San Pedro Tolimán y quienes no pudieron radicarse en esta ciudad, formaron un pueblo provisional mientras cesaba el tiempo de guerrillas, por cerca de tres años.

1878

Llega al Pueblo el señor Joaquín Soto Mayor, quien entre otras obras, construye una fuente en medio de la plaza, con fin de traer el agua de un manantial llamado el caracol

1914

En tiempos de la revolución mexicana llegó la orden al pueblo de San Miguel Palmas de la captura de algunos hombres, acontecimiento con el cual inician los numerosos enfrentamientos entre los pobladores de la comunidad y los federales de Peñamiller.

Con la llegada al poder de Don Venustiano Carranza no se pacificó el país, al contrario, las guerrillas aumentaron.

1917

El 24 de noviembre, la Ley Orgánica del Municipio Libre del Estado de Querétaro indicó que Peñamiller era Villa en la Municipalidad de Tolimán.

1918

En el mes de octubre se desarrolló una peste con el nombre de gripe. Pocas personas escaparon del contagio. De tantos que morían, se dio el caso que los mismos cargadores quedaron moribundos en el camino. Algunas personas la combatían con remedios caseros los cuales consistían en una toma de mezcal y limones exprimidos, de ponches de borraja, de naranja o canela con azúcar, caliente, con refino o catalán. Y como untura en la cabeza y coyunturas, se usó

manteca mezclada con cal viva, rosa de castilla y tequezquite. Para combatir la tos se usaron los medios ordinarios, entre ellos muchos días se tomó agua caliente.

El 6 de noviembre del mismo año a las cinco y media de la tarde aproximadamente, se inauguró el Campo Mortuorio, en Agua Caliente, como auxiliar del Campo Santo principal, pues era imposible traer los cadáveres hasta este pueblo, por la gran cantidad de muertes

En la década de los 90s, el Pbro. Ismael Rodríguez Fuertes, con la ayuda de la población, las autoridades estatales y municipales, se dio a la tarea de remodelar el templo con su atrio y de construir el teatro del pueblo, espacio público en el que se realizan actividades deportivas, socioculturales y religiosas.

Respecto a los registros de los acontecimientos relevantes como la construcción de la carretera que comunica al pueblo con las cabeceras de Peñamiller y Tolimán por un lado y Santa Catarina por el otro, la construcción de las escuelas primaria y secundaria, al igual que muchos otros documentos y registros de la historia de San Miguel Palmas se perdieron tras una gran inundación en el año 2010 provocada por las abundantes lluvias que desbordaron del río Extorás, dejando como único testimonio la memoria de los pobladores.

El 28 de julio de 2002, se creó el video bachillerato de la Delegación Municipal de San Miguel Palmas.

## ii. DIABETES MELLITUS<sup>4</sup>

### ANTIGUEDAD

1552 A.C.

La primera referencia a la diabetes se encuentra en el papiro de Ebers encontrado en 1862. Donde se hace alusión a una sintomatología que recuerda a la diabetes por aumento en la micción.<sup>5,6</sup>

1500 A.C.

La antigua literatura hindú, en los Vedas, describe la orina pegajosa (*madhumeha*), con sabor a miel y que atrae fuertemente a las hormigas en personas con una misteriosa enfermedad emaciante.<sup>5</sup>

400-500 A.C.

Súsruta, el padre de la medicina hindú describió la DM y llegó incluso a diferenciar dos clases diferentes de diabetes: una que se daba de cierta forma en los jóvenes y que conducía a la muerte y otra que se daba en personas de una cierta edad.<sup>5</sup> Además daba amplias instrucciones respecto al diagnóstico: interrogaba al paciente y lo examinaba con los 5 sentidos; observaba el pulso y degustaba la orina para detectar la diabetes.

Los médicos chinos también conocían la diabetes y el hecho de que la orina de los diabéticos atraía las hormigas.

250 A.C.

Apolonio de Menfis acuñó el término de diabetes (a partir de  $\delta\iota\alpha$  = Dia "a través" y  $\beta\epsilon\tau\epsilon\sigma$  = Betes "pasar") para definir un estado de debilidad, intensa sed y poliuria, creía que era una forma de hidropesía.

Pablo de Aegina refinó más aún el diagnóstico de la diabetes, asociandola a un estado de debilidad de los riñones con exceso de micción que conducía a la deshidratación. Prescribió un remedio a base de hierbas, endivias, lechuga y trébol en vino tinto con decocciones de dátiles y mirto para beber en los primeros estadios de la enfermedad, seguido de cataplasmas a base de vinagre y aceite de rosas sobre los riñones. Previno sobre el uso de diuréticos pero permitió la venisección (sangría).

164 A.C.

Galeno utilizó términos alternativos como "diarrea urinosa" y "dypsacus" este último término para enfatizar la extrema sed asociada a la enfermedad.



Arateus de Capadocia utilizó el término de diabetes para hacer alusión a la condición que conducía a un aumento de cantidad de orina, describiéndola como “un mal que causa asombro; las partes blandas y los miembros se funden y salen a través de la orina, los pacientes nunca dejan de orinar y el flujo es incesante”<sup>5</sup>. Postulaba que la enfermedad se producía por la incapacidad del riñón para retener agua.<sup>6</sup> Tal postulado galénico sería válido durante más de 1,500 años. Prescribió también para su tratamiento una dieta restringida y vino diluido y en los estados terminales opio y mandrágora.

Avicena, primer exponente de la medicina árabe, describe la diabetes, el coma hipoglucémico y recomienda un tratamiento a base de semillas de alholva y cedro, ambas con propiedades hipoglucemiantes.<sup>5</sup>

## SIGLO XVI

Paracelso reconoce la diabetes como un serio desorden sistémico y escribió que la orina de los diabéticos contenía una sustancia anormal que quedaba como residuo de color blanco al evaporar la orina. En un inicio, sospechando que se trataba de sal atribuyó esta enfermedad a una deposición de esta sobre los riñones causando la poliuria y la sed de estos enfermos.



Thomas Willis hace la primera referencia en la literatura médica occidental de una "orina dulce" (hecho ya conocido por la medicina oriental más de 1000 años antes). También escribió que "antiguamente esta enfermedad era bastante rara pero en nuestros días, la buena vida y la afición por el vino hacen que encontremos casos a menudo".

## SIGLO XVII

Thomas Sydenham propone que la diabetes es una enfermedad sistémica de la sangre que aparecía por una digestión defectuosa que provoca que parte del alimento tuviera que ser excretado en la orina.

## SIGLO XVIII

1776

Mathew Dobson, en Liverpool hace los primeros estudios en grupos de pacientes. Hecho que le hace llegar a la conclusión que los pacientes tenían una sustancia parecida al azúcar en la sangre y en la orina<sup>6</sup>; además hace la observación (ya antes mencionada) que para algunas personas la diabetes es fatal en un promedio menor a 5 semanas, mientras que para otros se convierte en una condición crónica. Él pensaba que el azúcar se formaba en la sangre por algún defecto de la digestión limitándose los riñones a eliminar el exceso de azúcar.

1788

Thomas Cawley propuso que la diabetes tenía su origen en el páncreas. Una de sus teorías por ejemplo, involucraba la formación de un cálculo.

1797

John Rollo fue el primero en acuñar el término *mellitus* (del latín dulce como miel)<sup>5</sup> para diferenciar la enfermedad de otras formas de poliuria en las cuales la orina no era dulce. Describió muchos de los síntomas y el olor a acetona (olor a manzana) y propuso una dieta rica en grasas y proteínas después de observar que el azúcar en la orina de los pacientes incrementaba después de ingerir alimentos ricos en almidones. También documentó la presencia de azúcar en la sangre.

## SIGLO XIX

A principios de éste siglo se desarrolla la primera prueba que a través de una reacción química podía medir la cantidad de azúcar en la orina.

1848

El fisiólogo francés Claude Bernard descubre que el glucógeno se forma en el hígado y propone que ésta es la misma azúcar encontrada en la orina de los pacientes<sup>7</sup>. También demuestra que el sistema nervioso central está implicado en el control de la glucosa, además de realizar numerosos experimentos con el páncreas.



Claude Bernard

1850

Priory sugiere a los pacientes el ingerir una dieta con cantidades exageradas de azúcar como tratamiento.

1869

Paul Langerhans describe que el páncreas contiene dos tipos diferentes de células; unas de ellas secretan los fluidos pancreáticos normales pero desconoce la función de las otras.<sup>5</sup>



Paul Langerhans

William Proust asocia el coma a la diabetes

El oftalmólogo Noyes observó que los diabéticos padecían una forma de retinitis.

1870

Bouchard propone dietas individualizadas a los pacientes tras observar la desaparición de glucosuria durante la escasez de alimentos durante la guerra franco-prusiana.

Kussmaul describe la cetoacidosis.

1889

Minskowski y Von Mering demostraron la importancia del páncreas en el metabolismo de la glucosa tras pancreatectomizar un perro.<sup>5</sup> Así surgen las teorías para desarrollar un principio activo que trabaje en el páncreas para ser usado como posible tratamiento.



Joseph von Mering (izquierda) y Oskar Minkowski (derecha)

1893

Laguesse, postula de forma aún hipotética que la sustancia producida por los racimos de células (que él había llamado "islotos de Langerhans"), poseía actividad hipoglucemiante.

1897

Para esta fecha la esperanza de vida de un niño con DM tipo1 era de 1 año, la de un paciente diagnosticado a la edad de 30 años era de 4 y la de un paciente diagnosticado a los 50 de 8 años en promedio.

SIGLO XX

1900-1915 Para ésta época, entre los tratamientos utilizados podemos encontrar: la "curación a base de avena" (la cantidad diaria recomendada era de 8 onzas de avena mezcladas con 8 onzas de mantequilla y debía ser ingerida cada 2 horas), la dieta a base de leche, la "cura a base de arroz", la "papaterapia", opio y la sobre alimentación para compensar la pérdida de fluidos y peso.

1908

Zuelger aísla una “sustancia pancreática” que inyecta a 5 pacientes en quienes disminuye o incluso desaparece la glucosuria. Sin embargo, los efectos adversos son graves e inaceptables para el tratamiento.

1909

De Meyer propone el nombre “insulina” (del latín ínsula = isla) para la sustancia pancreática desconocida.<sup>5</sup>

Paulescu también preparó un “extracto pancreático” a partir de páncreas congelados de perro y de buey y demostró que los mismos eran capaces de revertir la hiperglucemia. Al igual que en el caso de Zuelger, los efectos tóxicos de la “pancreatina” la excluían cualquier posibilidad terapéutica.

1910

Sharpey-Schafer comienza a estudiar el páncreas en búsqueda de la sustancia producida normalmente por las personas no diabéticas<sup>6</sup>, la cual llama (al igual que, Mayer pero de forma independiente) insulina.<sup>5</sup>

Joslin define la diabetes como “la mejor de las enfermedades crónicas” por ser “limpia, rara vez antiestética, no contagiosa, a menudo indolora y susceptible de tratamiento”.



**Elliot Joslin**

1911

Benedicto desarrolla un nuevo método para medir el contenido de azúcar en la orina (sustancia de Benedicto).

1916

Joslin publica la primera edición de “Tratamiento de Diabetes Mellitus” y comienza a ser reconocido como una de las mayores influencias como clínico y profesor en esta rama.<sup>7</sup>

Allen, diabetólogo bostoniano promueve un estricto régimen alimentario que es aceptado y rápidamente implementado. Creía que el cuerpo de los diabéticos no podía usar los alimentos, así que limita su ingesta. Los pacientes que eran hospitalizados estaban sometidos a una dieta a base de de Whiskey mezclado con café y sopa. Esto generalmente hacia desaparecer la glucosuria pero la mayoría de los pacientes morían, usualmente de inanición. Algunos pocos sobrevivieron y fueron los primeros pacientes en utilizar insulina.

1919

Allen publica la primera edición de “Regulación dietética total para el tratamiento de la diabetes”, con un registro exhaustivo de observaciones en 76 de sus 100 pacientes. Es reconocido como una de las mayores influencias en éste tema alrededor del mundo y se convierte en el Director del Departamento de Investigación en Diabetes del Instituto Rockefeller.

1920

Descubrimiento de la insulina:

Ocurre como consecuencia de una serie de experimentos realizados por Sir Frederick Grant Banting en la cátedra del Prof. John J. R. MacLeod, profesor de fisiología de la Universidad de Toronto.

Banting concibió la idea de la insulina después de leer “la relación de los islotes de Langerhans con la diabetes. Una referencia especial en casos con litiasis pancreática” de Moses Baron de en la Gaceta Médica: Cirugía, ginecología y obstetricia. En dicha



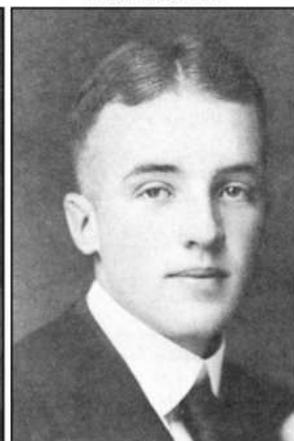
F. G. Banting



J.J.R. Macleod



J.B. Collip



C.H. Best

publicación se demostraba que la ligadura del conducto pancreático ocasionaba la degeneración de las células productoras de la tripsina, mientras que los islotes de Langerhans permanecían intactos.

Con la ayuda de Best, Collip y Macleod, Banting experimenta con perros, en los cuales ligan el conducto pancreático para obtener un extracto de páncreas libre de tripsina. Después, indujeron diabetes en otros perros tras pancreatectomizarlos para comprobar que la administración del extracto de páncreas reducía o anulaba la glucosuria<sup>5,6,7</sup>

1921

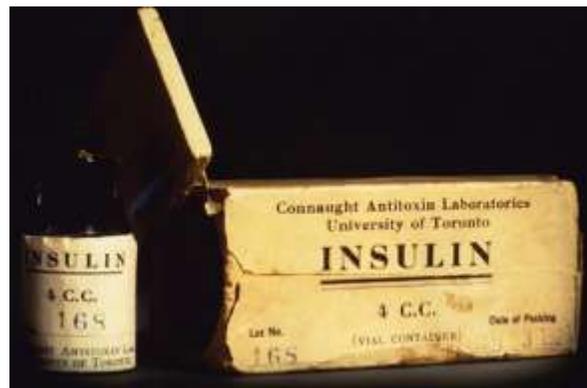
Paulescu, publica un artículo describiendo su exitoso aislamiento de la “pancreatina” (la insulina es descubierta). Éste evento lleva al tratamiento exitoso de un perro pancreatectomizado.

Banting presenta su trabajo “Las influencias benéficas de ciertos extractos pancreáticos en pacientes diabéticos” ante la sesión de la Sociedad Fisiológica Americana en la Universidad de Yale.

1922

Collip produce un extracto pancreático (bovino) que es probado con éxito un niño de 14 años.<sup>5,6</sup>

Lilly inicia la producción en masa de insulina con el apoyo de la Universidad de Toronto.<sup>7</sup>



1923

Gracias a su descubrimiento Banting y Macleod ganan el premio Nobel de Fisiología y Medicina, el cual compartieron con Best y Collip. Para entonces la insulina podía prevenir la muerte temprana por coma, pero no prevenía las complicaciones crónicas o la muerte temprana de la enfermedad.

1925

La prueba casera para medición de azúcar en la orina es introducida al mercado.

En la década de los 30's se refina la fórmula de la insulina, pues se introduce la insulina protamina, misma que permite gran flexibilidad en el tratamiento en los pacientes.<sup>7</sup>

1936

Himsworth, en Reino Unido divide a los pacientes en dos tipos, basándose en su "sensibilidad a la insulina".<sup>7</sup>

En la década de los 40's se descubre la relación entre la diabetes y las complicaciones crónicas, como daño renal y la retinopatía.

1940

Surge la ADA para combatir el incremento en incidencia de diabetes y el desarrollo de sus complicaciones.<sup>7</sup>

Free desarrolla las tiras reactivas "Clinistix" que permitirán la medición inmediata de glucosa en orina.

1944

Se desarrolla un tipo de jeringa "única" para insulina, con lo cual el tratamiento se hace más sencillo y estandarizado.



1945

Para éste año, debido a los avances ocurridos hasta el momento tanto en el tratamiento como en los métodos para la valoración metabólica se elevan las expectativas de vida para los pacientes ya si el diagnóstico ocurre a la edad de 10, 30 y 50 años alcanzan 35, 30.5 y 16 años respectivamente en promedio.

1948

Joslin escribe sobre los “diabéticos desconocidos”, ya que a pesar de que un millón de personas se sabían diabéticas, él asegura que otro millón de personas desconocían que tenían esta enfermedad y es el primer experto en remarcar que la insulina por sí sola no tiene la capacidad de resolver el problema de la diabetes.<sup>4</sup>

1949

Rachmiel Levine, descubre que la insulina trabaja como una “llave” que permite el transporte de glucosa a las células.<sup>7</sup>

En la década de los 50’s los especialistas desaprueban el matrimonio con una persona con diabetes ya que le conceden el título de “hereditaria”.

1950

La ADA y el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos crean un plan nutricional como parte del tratamiento para la diabetes.<sup>7</sup>

1951

Lawrence y Bornstein logran medir la concentración de insulina en la sangre.

1954

Se describe la estructura de la insulina: Frederick Sanger y sus colaboradores de la Universidad de Cambridge interesados por la estructura de las proteínas eligen a la insulina por ser una de las pocas que podía ser conseguida en estado

razonablemente puro, por conocerse ya su composición química y peso molecular y porque la actividad de la misma debía estar ligada a algún componente estructural.

Su trabajo consistió en dilucidar no solo la estructura total de la molécula de insulina, sino también el orden en el que se alinean las distintas subunidades de aminoácidos, punto crucial, ya que un solo cambio en la posición de un aminoácido dentro de la molécula puede hacer cambiar la funcionalidad de la proteína. Esto lo hace merecedor al premio Nobel de medicina al siguiente año<sup>5</sup>.



Frederick Sanger

1955

Los primeros antidiabéticos orales (*sulfonilureas*) comienzan a ser una opción para el tratamiento.<sup>5,7</sup>

1959

Son reconocidos dos tipos principales de diabetes: Tipo 1 (insulino dependiente) y tipo 2 (No insulino dependiente).

En la década de los 60's los dispositivos diseñados para la medición de glucosa capilar permiten un mejor control en los pacientes;<sup>5</sup> además se descubre que la insulina se excreta y se almacena como proinsulina, inactiva, que se escinde a insulina activa con sus cadenas y a un resto llamado péptido C.

1964

Se utilizan por primera vez las tiras reactivas para medición de glucosa en sangre.

1966

Se realiza el primer trasplante de páncreas en el Hospital de la Universidad de Minnesota.<sup>7</sup>

En la década de los 70's da a conocer la estructura tridimensional de la insulina y se desarrollan el primer glucómetro, "Ames"<sup>5,7</sup>, y las bombas de insulina; que en combinación permitirán el mejor manejo y control hasta el momento.

"Ames" fue diseñado para uso exclusivo en consultorio, por los médicos y tenía un costo aproximado de \$500 dólares.

Se inicia la terapia laser para prevenir la pérdida de la vista como complicación crónica de la diabetes.

1971

Se descubren los receptores de insulina en la membrana celular, paso crucial para el entendimiento de la resistencia a la insulina.<sup>7</sup>

1973

La insulina U-100 es creada.

1974

Se desarrolla la primera bomba de infusión de insulina y monitoreo en glucosa sanguínea "*Biostator*".<sup>7</sup>

También se descubren los Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA), lo que permite entender la fisiopatología de la DMT1.

1976

Se introduce la evaluación de los pacientes por medio de la HbA1c,<sup>5,7</sup> lo que permite una evaluación más cómoda para el paciente y objetiva para el médico.

1978

Villa-Komaroff inician las pruebas para aislar los genes responsables de la producción de insulina y crear "insulina humana" con ADN recombinante, ya que hasta



L. Villa-Komaroff

el momento se necesitaba mantener una gran cantidad de tejido pancreático de animales para la manufactura de insulina. Esto termina cuando se consigue la obtención de insulina humana por clonación de genes en bacterias.

1980

Se comienza a utilizar el “*esquema basal-bolos*” como concepto de “*terapia intensiva*”.<sup>7</sup>

1983

Se hace posible y “accesible” el automonitoreo con la introducción al mercado de “Reflolux”, después conocido como “Accu-chek”

1986

Se reconoce que los Afroamericanos, Mexicoamericanos y Nativos americanos presentan mayor riesgo para el desarrollo de diabetes que los caucásicos.<sup>7</sup>

Se introduce el sistema de aplicación para insulina en forma de pluma.

1989

La ADA edita las primeras guías para el tratamiento de la diabetes (*Standards of Care*).<sup>7</sup>

1990

La Fundación para Vencer a la Diabetes (DDF por las siglas en inglés de Defeat Diabetes Foundation) comienza a divulgar la importancia de la prevención en el tratamiento de la diabetes, lo cual hasta el momento no había sido considerado por ningún tipo de organización.

1993

Es publicado el Ensayo sobre Control y Complicaciones en Diabetes (DCCT). El estudio demuestra claramente que el autotratamiento mediante la nutrición, actividad física y el automonitoreo de la glucosa sanguínea (que permite el ajuste

al tratamiento) retrasa tanto el inicio como la progresión de complicaciones crónicas.<sup>6</sup> También comprueba que el tratamiento adecuado reduce significativamente el riesgo de complicaciones oculares en un 76%, la enfermedad renal en un 50% y la neuropatía en un 60%.

Se introducen al mercado las tabletas de glucosa instantánea.

1994

La Administración de Alimentos y Fármacos (FDA por las siglas en inglés Food and Drug Administration) aprueba el uso de captopril para el tratamiento de la enfermedad renal en estadios terminales.<sup>7</sup>

1996

La FDA aprueba la primer insulina análoga humana con ADN recombinante, la insulina lispro (Humalog).

Entre los años 1990 y 1997 hace clara la mejoría en el control de los pacientes, quienes además de esto se ven liberados de múltiples punciones gracias a las bombas de insulina, sin mencionar que los nuevos y más sofisticados análogos de la insulina ofrecen una acción más rápida, menor riesgo de hipersensibilidad y mayor flexibilidad al tratamiento.

Para este momento se han creado más de 300 análogos de la insulina, incluyendo 70 insulinas animales, 80 modificadas químicamente y 150 biosintéticas, mismas que han permitido a los médicos llevar un tratamiento personalizado para reducir en medida de lo posible efectos adversos y disminuir complicaciones crónicas.

2002

La ADA comienza a utilizar el término *prediabetes*.<sup>7</sup>

2003

Los nombres Diabetes Mellitus Insulino Dependiente (DMID) y Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (DMNID) son formalmente desechados.

2004

A pesar de los avances y alternativas terapéuticas la esperanza de vida es aún menor que el de la población general por lo menos en 15 años.

2008

Se presentan a la ADA los resultados de los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT, que demuestran el beneficio del control intensivo de glucosa en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares.<sup>7</sup>

Durante estos últimos años se ha considerado como una posibilidad favorable el trasplante no de páncreas sino únicamente de las células  $\beta$ <sup>8</sup>. Estos estudios se han realizado principalmente en pacientes con DMT1 pero se ha visto el aumento de las concentraciones de insulina hasta en un 60%. Esto muestra un panorama alentador para el tratamiento probablemente curativo de la diabetes.

### iii. NEFROPATÍA DIABÉTICA<sup>9</sup>

200 aC.

Arateus de Cappadocia define a la diabetes como una enfermedad que recae en el riñón, postulado que será aceptado hasta mediados del siglo XIX.



Arateus de Cappadocia

“La diabetes es un mal que causa asombro, las partes blandas y los miembros se funden y salen a través de la orina. Los pacientes nunca dejan de orinar y el flujo es incesante.”

1801

Erasmus Darwin es probablemente el primero en reconocer la proteinuria, ya que identifica un “subtipo” de diabetes en la cual la orina puede ser coagulada por medio de calor, misma que asoció a



Erasmus Darwin

inflamación y edema.

1875

Armani describe la vacuolización hialina del epitelio tubular (misma que es ligada tiempo después al glucógeno), conocida como la lesión de Armani-Ebstein; lesión que se utilizó como evidencia *postmortem* irrefutable de diabetes.

1890

Hirschberg es el primero en reconocer a la retinopatía diabética y la hipertensiva como entidades patológicas independientes.

1916

Joslin publica la primera edición de su famoso libro en la cual sostiene que las complicaciones renales carecen de importancia. Aunque para el siguiente año cambia su punto de vista y en la segunda edición de su libro publica “las complicaciones renales de la diabetes han carecido de importancia en el pasado, pero con la prolongación de la vida por el tratamiento moderno se convertirán en entidades que merecerán atención en el futuro”.

1934

Wagener y Wilder hacen valida la teoría de Hirschberg al reportar un estudio en el cual se evaluó a pacientes quienes tenían hemorragias retinales sin algún otro signo de enfermedad vascular.

1936

Se reconoce el impacto que la diabetes tiene sobre el riñón gracias a las descripciones de los patólogos Kimmelstiel y Wilson acerca de la formación de nodulaciones hialinas en los glomérulos, basados en el estudio de 8 necropsias. A esta lesión se denominó glomeruloesclerosis nodular.

1939

Newburger y Peters hacen la primera descripción clínica del síndrome “diabetes, hipertensión y albuminuria”.

1940

Para este año todos los pacientes que eran diagnosticados con nefropatía diabética (en adelante ND) eran adultos jóvenes, lo cual lleva a pensar en la nefropatía como una complicación crónica de la diabetes juvenil, que conducía a la muerte precoz después de unos 15 o 20 años.

1942

Theodor Fahr es el primero en reportar la glomerulosclerosis difusa, misma que permanece en debate hasta ser descrita a detalle por E.T. Bell.

1950

Bell describe la glomeruloesclerosis difusa, diferenciándola claramente de la nodular, y señala la gran importancia de las lesiones arteriolares en la patogenia de la ND.

1954

Lunbaeck propone el término de microangiopatía diabética, basándose en el hallazgo común de enfermedad de pequeños vasos tanto en la retinopatía como en la ND.

En ésta década de los 50's no existía un tratamiento efectivo para los pacientes con ND y es importante mencionar que en diversos intentos se utilizó digital, diuréticos a base de mercurio, infusiones de albúmina y dietas con alto contenido proteínico, todas con un limitado o ningún éxito, incluso, dentro de los intentos más desesperados se registró la adrenalectomía por parte de los cirujanos.

## HEMODIÁLISIS

En la década de los 60's se hace posible la hemodiálisis crónica gracias a Scribner quien utilizó la fistulización (shunt) que permitía la conexión y desconexión múltiple. A pesar de esto el panorama para estos pacientes era desalentador ya que incluso fueron descritos como los "pariahs de la medicina" por Richard Lillehei ya que los diabetólogos decían "éste paciente es intratable, tiene insuficiencia renal" y los nefrólogos decían "no se puede tratar a este paciente, es diabético".

Para los 70's Kolff reporta los pobres resultados de dicha terapia sustitutiva ya que al cabo de tan solo un año la mortalidad de los pacientes era de 78%.

### III. EPIDEMIOLOGÍA

#### i. TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Desde hace algunas décadas, el mundo ha ido experimentando una transición epidemiológica. Ahora son las ECNT las que ocupan los primeros lugares de morbi-mortalidad. No sólo en los países desarrollados, sino también afectan de manera grave a los países en vías de desarrollo.

México no es la excepción, y también ha experimentado un sustancial giro epidemiológico sobre todo en las últimas cuatro o cinco décadas ya que con el correr del tiempo han existido cambios en toda la extensión de la palabra. Se ha modificado la geografía de nuestro territorio, la distribución poblacional, los pobladores mismos, así como todas sus características, ya sean físicas, psicológicas, nutricionales y hasta los hábitos y costumbres.

A partir de la segunda mitad del siglo XX comienza a elevar la esperanza de vida de la población gracias a las mejores condiciones de vida de nuestra sociedad, por la disponibilidad de agua potable, vías de comunicación, medios de transporte, los avances de las ciencias médicas como el descubrimiento de nuevas y mejores vacunas, la creación del Suero Vida Oral de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que ha salvado millones de vidas de niños sobre todo en los países con bajos ingresos.

Esto nos ayuda a esclarecer por qué en la primera mitad del Siglo XX las principales causas de morbimortalidad eran las enfermedades infecciosas o parasitarias, mismas que terminaban con aproximadamente el 45% de la población, mientras que la mortalidad por ECNT tales como la DM apenas era del 0.1%.<sup>10</sup>

Sin embargo, a la par de los grandes avances científicos de la humanidad, también se desarrollaron nuevas tecnologías que han permitido que la sociedad disponga de alimentos de fácil preparación casera y de distribución masiva en lugares públicos, como son los expendios de "comida rápida". Esta nueva forma de alimentarse de la población ha ocasionado un desequilibrio notable en el aporte nutricional que ha llevado a que la sociedad mexicana ocupe el primer lugar mundial en obesidad en niños y adultos.<sup>11</sup>

Mencionando el peso epidemiológico que ejerce la obesidad en nuestro país, debemos aclarar que tiene que ser considerado como el desencadenante primario de las ECNT.<sup>12,13,14,15,16</sup>

Ahora comparemos el vuelco que han provocado estos cambios, ya que en el año de 1997 las defunciones por enfermedades infecciosas disminuyeron dramáticamente hasta el 3.9% de la mortalidad general comparado con el 8.1% representado por la diabetes.

**Tabla 1. Defunciones generales registradas por principales capítulos de causa de muerte y enfermedades seleccionadas**  
**Años seleccionados de 1931 a 1997**

Concepto	1931	1940	1950	1960	1970	1980	1990	1997
<b>Total</b>	<b>437 038</b>	<b>458 906</b>	<b>418 430</b>	<b>402 545</b>	<b>485 656</b>	<b>434 465</b>	<b>422 803</b>	<b>440 437</b>
<b>Capítulo I. Enfermedades infecciosas y parasitarias</b>	<b>198 985</b>	<b>197 839</b>	<b>144 806</b>	<b>102 823</b>	<b>112 222</b>	<b>59 615</b>	<b>40 996</b>	<b>17 310</b>
Diarrea y Enteritis	85 218	96 556	71 822	60 098	69 410	38 234	19 233	ND
Disentería	ND	10 951	4 897	4 876	3 252	1 854	ND	ND
Fiebre tifoidea y paratifoidea	7 080	6 262	4 439	2 627	4 216	1 254	602	173
Paludismo	36 243	23 917	22 996	7 064	33	11	39	0
Sarampión	5 840	17 928	7 687	6 096	11 891	1 922	5 899	ND
Tosferina	10 645	8 336	11 888	4 741	3 458	1 596	458	35
Tuberculosis del aparato respiratorio	10 536	9 420	9 229	8 243	8 628	6 192	5 452	3 677
Víruela	15 003	1 341	153	ND	ND	ND	ND	ND
Otras enfermedades infecciosas y parasitarias	28 420	23 128	11 695	9 078	11 334	8 552	9 313	13 425
<b>Capítulo II. Tumores</b>	<b>3 630</b>	<b>5 440</b>	<b>8 355</b>	<b>13 481</b>	<b>19 349</b>	<b>28 111</b>	<b>42 603</b>	<b>51 862</b>
Tumores malignos	2 810	4 553	7 432	12 516	18 415	26 427	41 168	51 254
Otros	820	887	923	965	934	1 684	1 435	608
<b>Capítulo III. Enfermedades de las glándulas endocrinas, de la nutrición, del metabolismo y trastornos de la inmunidad</b>	<b>6 222</b>	<b>7 248</b>	<b>E/ 8 414</b>	<b>E/ 10 731</b>	<b>16 187</b>	<b>25 285</b>	<b>45 575</b>	<b>55 448</b>
<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>475</b>	<b>819</b>	<b>1 228</b>	<b>2 787</b>	<b>7 486</b>	<b>14 626</b>	<b>25 782</b>	<b>36 027</b>
Otras enfermedades de las glándulas endocrinas, de la nutrición, etcétera	5 747	6 429	E/ 7 186	E/ 7 944	8 701	10 659	19 793	19 421

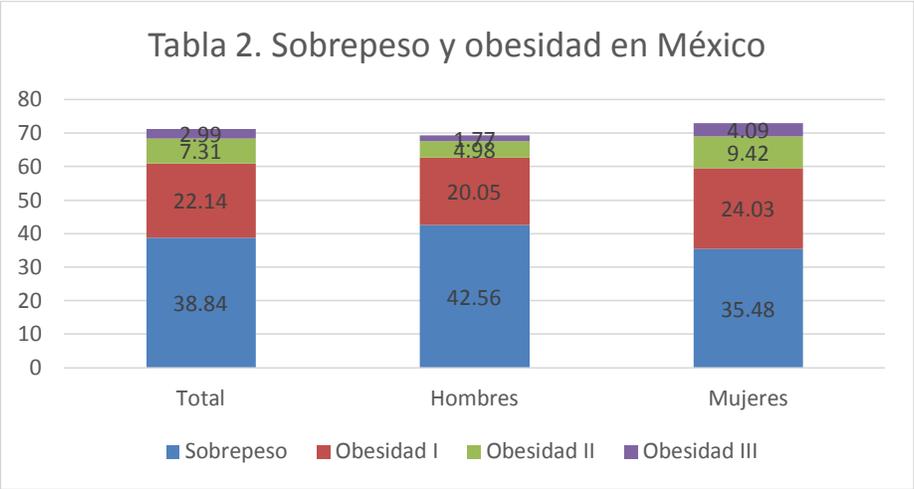
Tomado de SINAVE/DGE/SALUD Información histórica de estadísticas vitales, nacimientos y defunciones.

## ii. ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES

### a. OBESIDAD

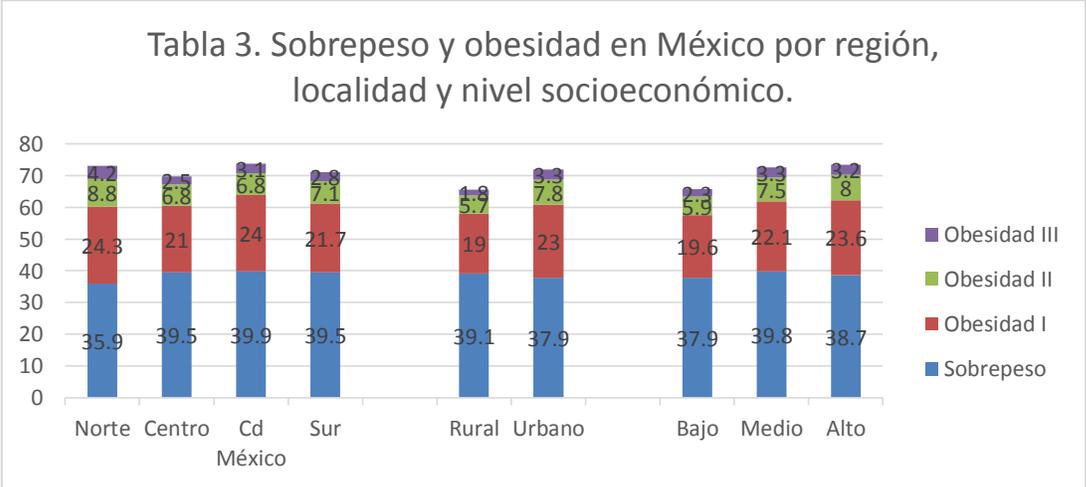
Como ya lo mencionamos, debe ser considerada como el desencadenante primario de las ECNT y por ello es muy alarmante que sea considerada la pandemia actual, ya que según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>11</sup> más de 150 millones de seres humanos padecen sobrepeso y 500 millones son obesos, de los cuáles mueren como mínimo 2.6 al año debido a complicaciones relacionadas con esta enfermedad.

Sólo en México la obesidad ha incrementado de una manera sin precedentes su prevalencia y velocidad de crecimiento, tanto como para ser la mayor en el ámbito mundial, colocando a nuestro país en el primer lugar con personas obesas en el mundo en todos los grupos etarios<sup>11</sup>. Según la ENSANUT 2012 el 71.28% de la población adulta presenta alteraciones en el peso, ya que 38.8% tienen sobrepeso y el 32.43% son obesos. La relación entre hombres y mujeres, ellas tienen una mayor prevalencia en obesidad así como los hombres con el sobrepeso.<sup>15</sup>



Tomado de Obesidad en adultos: los retos de la cuenta abajo. (ENSANUT 2012 factsheets)

Otro dato alarmante es que este problema se encuentra literalmente en todo nuestro territorio ya que 7 de cada 10 adultos mexicanos son afectados por el sobrepeso y la obesidad sin importar regiones, localidades o nivel socioeconómico.



Tomado de Obesidad en adultos: los retos de la cuenta abajo. (ENSANUT 2012 factsheets)

Por todo lo anterior, en el año 2008 se utilizó el 13% del gasto total destinado al sector salud con aproximadamente 42 mil millones de pesos, casi el 0.3% del Producto Interno Bruto para gastos atribuibles a esta patología. Si no se actúa de manera contundente en este momento se estima que para el año 2017 serán necesarios 101 mil millones de pesos para cubrir estos costos.<sup>15</sup>

Por el gran impacto económico y peso fisiopatológico que representa se ameritan acciones efectivas para sensibilizar a la población en general ya que como mencionamos anteriormente no es nada más que un factor condicionante que puede ser fácilmente modificable con una adecuada orientación para la salud y así asegurar que los 48.6 millones de mexicanos con sobrepeso u obesidad en el año 2012<sup>15</sup> disminuyan su índice de masa corporal (IMC) y con él, el riesgo para enfermedades crónicas o sus complicaciones.

#### b. HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA<sup>17</sup>

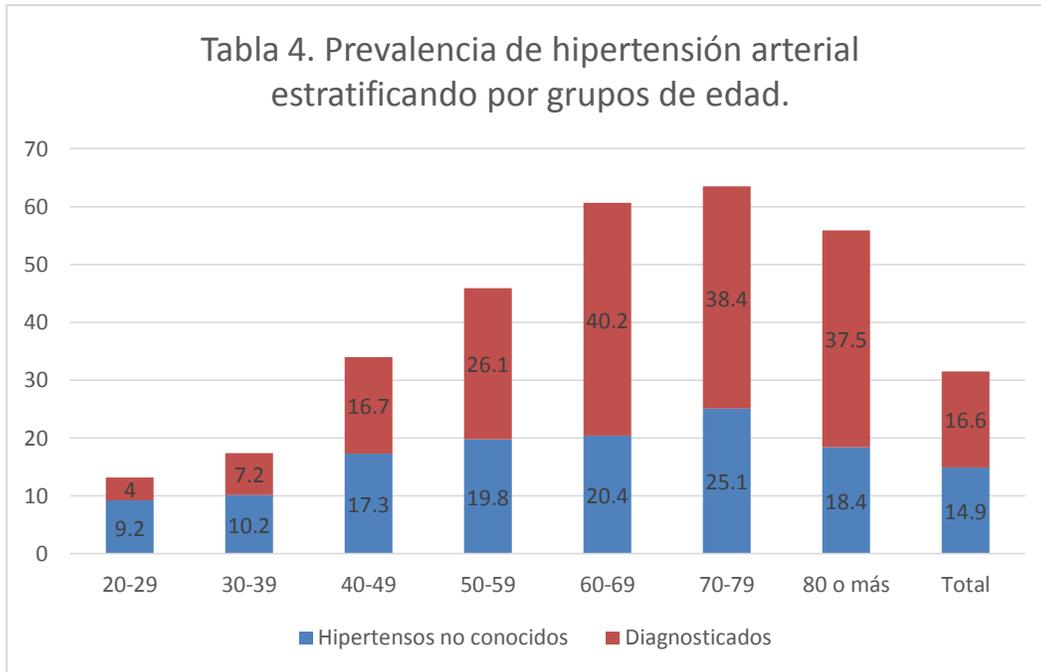
Otra de las ECNT con una prevalencia ascendente es la hipertensión ya que según la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónico Degenerativas (ENEC 1993) 26.6% de las personas en nuestro territorio tenían diagnóstico de hipertensión, casos que han incrementado hasta afectar a 1 de cada 3 adultos (31.5%).

La Hipertensión es una enfermedad que conlleva diversos riesgos de los cuales los más importantes son la enfermedad cerebro vascular y la insuficiencia renal.

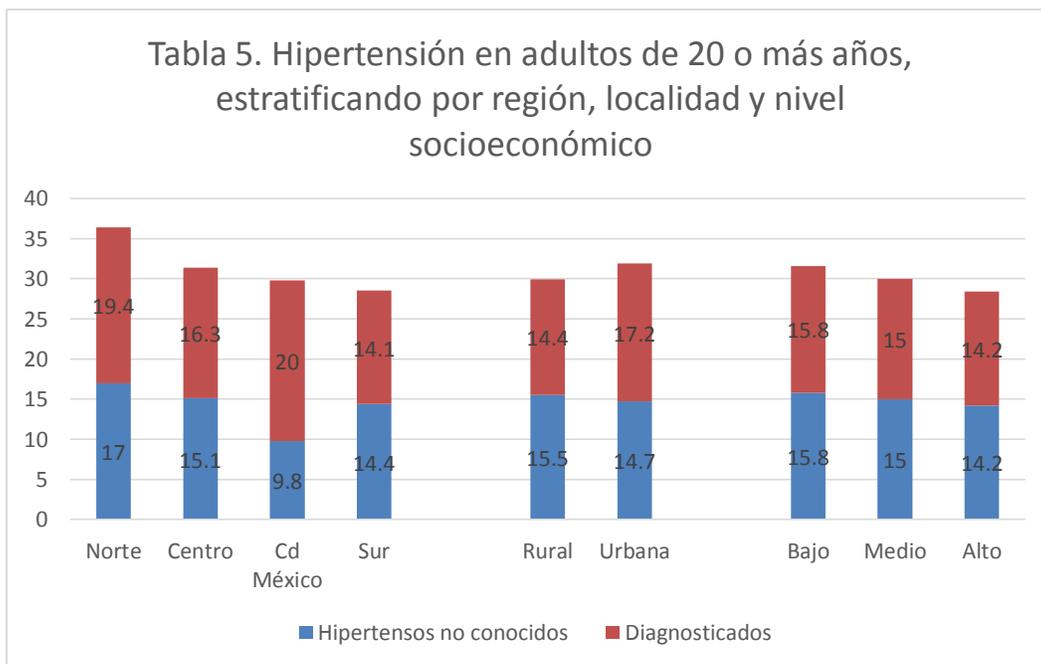
Esto debe alarmarnos ya que 47.3% de los hipertensos desconocen su estado de control; además de que únicamente el 73.6% de la población con hipertensión arterial tiene tratamiento farmacológico y sólo la mitad de ellos se encuentra bien controlados (Tabla 4).

Según la ENSANUT 2012 el 18.5% de los hipertensos son personas con índice de masa corporal (IMC) normal mientras que el 42.3% son obesos y el 64.5% presentan DM como principal comorbilidad. La prevalencia actual varía muy poco

mostrándose mayormente en el norte del país, en regiones urbanas y en el nivel socioeconómico medio (Tabla 5).



Tomado de Hipertensión arterial en adultos mexicanos: importancia de mejorar el diagnóstico oportuno y el control (ENSANUT 2012 factsheets)

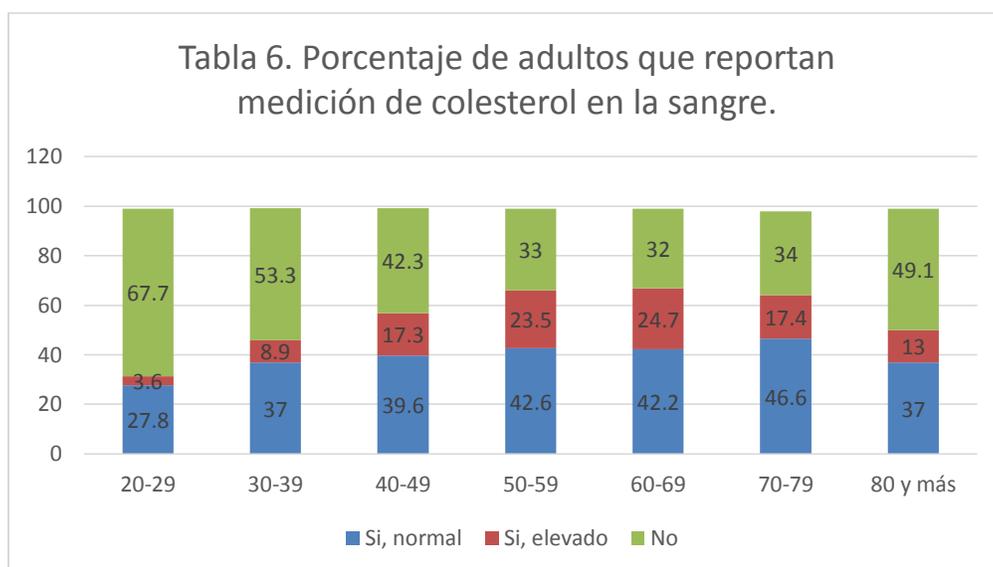


Tomado de Hipertensión arterial en adultos mexicanos: importancia de mejorar el diagnóstico oportuno y el control (ENSANUT 2012 factsheets)

### c. DISLIPIDEMIAS<sup>18</sup>

Según encuestas nacionales del total de la población, el 49.9% afirma haberse realizado medición de colesterol sérico, de los cuales el 13% refiere resultados alterados.

El incremento del colesterol sérico se ve directamente relacionado con la edad ya que se observa un intervalo de 3.6 a 24.7% en los grupos de 20 a 29 años y de 60 a 69 años de edad, respectivamente.



Tomado de ENSANUT 2012 Resultados Nacionales pag115.

Respecto al sexo el 14.1% de las mujeres refieren resultados elevados a diferencia de los hombres, quienes reportaron este mismo resultado en un 11.7% de los casos.

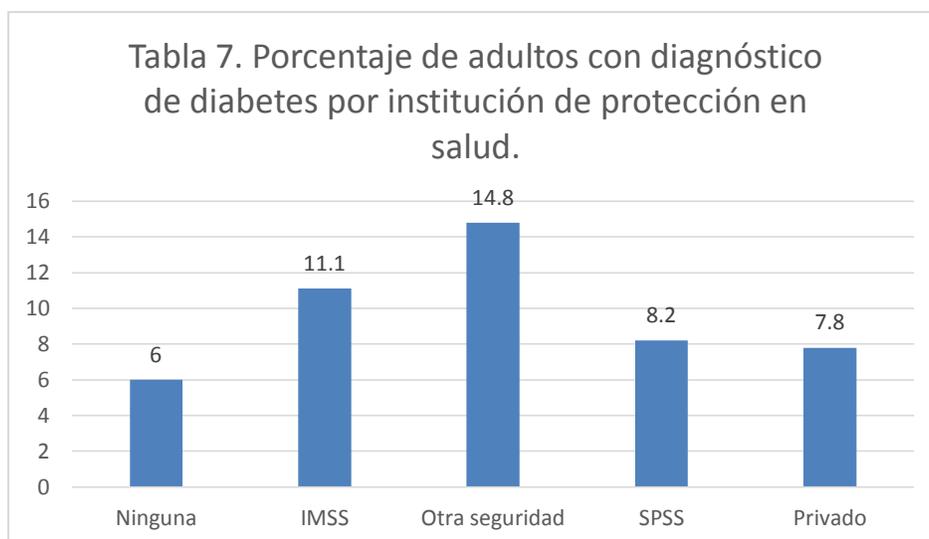
### d. DIABETES MELLITUS

La diabetes se está convirtiendo rápidamente en la epidemia del siglo XXI y en un reto de salud global como resultado del envejecimiento de la población, la urbanización y los cambios asociados a estilos de vida poco saludables altamente prevalentes que propician un aumento importante de la obesidad y sobrepeso, principal factor de riesgo modificable de la diabetes.

Estimaciones de la Federación Internacional de Diabetes<sup>19</sup> (IDF por las siglas en inglés de International Diabetes Federation) indican que a nivel mundial existen 382 millones de personas con diagnóstico de diabetes y cerca de 175 millones de diabéticos aún no diagnosticados. China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México (son en ese orden) los países con mayor número de diabéticos.

La DM es una enfermedad crónica de causas múltiples, que en su etapa inicial no produce síntomas y cuándo se detecta tardíamente y no se trata de manera adecuada ocasiona complicaciones graves de salud como infarto al miocardio, ceguera, falla renal, amputación de miembro pélvico y muerte prematura.<sup>20</sup> Se ha estimado que la esperanza de vida de los individuos con diabetes se reduce entre 5 y 10 años.<sup>12,14,21</sup> En México, la edad promedio de personas que murieron por diabetes en 2010 fue de 66.7 años, lo que sugiere una reducción de casi 10 años<sup>14,20</sup> (esperanza de vida actual 76 años).

En México según reportes de la ENSANUT 2012<sup>22</sup>, la DMT2 afectaba al 9.2% de la población (6.2 millones de personas con diagnóstico previo), mientras que otro 28.4% eran diabéticos no diagnosticados (13.2 millones de personas con glucosa >100 mg/dl sin diagnóstico previo).



Tomado de Diabetes mellitus; la urgencia de reforzar la respuesta en políticas públicas (ENSANUT 2012 factsheets)

Según datos de la IDF<sup>23</sup>, en el 2014 el 11.9% de nuestra población ha sido diagnosticada con DM y de acuerdo al boletín epidemiológico 2013<sup>13</sup> la tasa de mortalidad por DM ocupa el segundo lugar de defunciones por año con 75 defunciones por cada 100 mil habitantes.

En 2011 fallecieron 4.8 millones de personas a consecuencia de la DM, quienes gastaron 471 billones de dólares en atención médica y la mitad tenía menos de 60 años de edad. Por su parte la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS señalan que ésta enfermedad se encuentra entre las principales causas de muerte y discapacidad en la región de las Américas.<sup>12</sup>

La IDF<sup>24,25</sup> estima que el costo global de la DM es de \$376 BDD y en promedio para cada paciente es de \$703 dólares anuales, lo que representa un 11.6 % del gasto anual para salud a nivel mundial. Esto coincide, hasta cierto punto, con el caso de nuestro país, ya que M. Álvarez-Ávila, J. P. Gutiérrez y N. Reynoso-Rendón<sup>14</sup> estimaron en el año 2013 que la atención de cada paciente requería desde \$700 hasta \$3,200 anuales.

En el 2012 la ENSANUT<sup>20</sup> estimó el uso de \$3.4 MDD para ese mismo año, mientras que en el 2010 las estimaciones del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP)<sup>26</sup> ya eran de \$778 MDD para el año 2011, de los cuales \$343 MDD fueron requeridos para gastos directos (consulta, tratamiento, diagnóstico, etc.) y \$435 MDD para gastos indirectos (ausentismo laboral, incapacidades, etc.), monto que desafortunadamente fue sobrepasado de manera exorbitante ya que según datos del mismo INSP reportados en el 2013 por A. Arredondo y G. Reyes,<sup>27</sup> la cantidad utilizada por nuestro país en el 2011 fue de \$7.7 BDD de los que \$3.4 billones fueron usados para costos directos y \$4.3 para costos indirectos.

Del total de esta inversión el 51% fue cubierto por los pacientes y sus familiares,<sup>26</sup> esto último también concuerda con la estimación de la IDF<sup>24</sup> que nos dice que del 40 al 60% de los gastos son cubiertos por los familiares.

Esto resalta el impacto en la productividad por aquellas personas que se consideran económicamente activos<sup>20,26</sup> y el peso que recae sobre el personal de

salud, ya que junto con la enfermedad cardiovascular y la obesidad, la consulta por pacientes diagnosticados con DMT2 ocupa el segundo lugar únicamente después de las enfermedades y síntomas respiratorios agudos con un 11.5% de la consulta total<sup>18,28</sup>.

En otras palabras, es un reto de salud global que pone en riesgo la viabilidad del sistema de salud ya que implica una cantidad exorbitante de recursos económicos así como un gran coste emocional para aquellos que son diagnosticados con DM al igual que sus familias<sup>21</sup>.

## 1. COMPLICACIONES

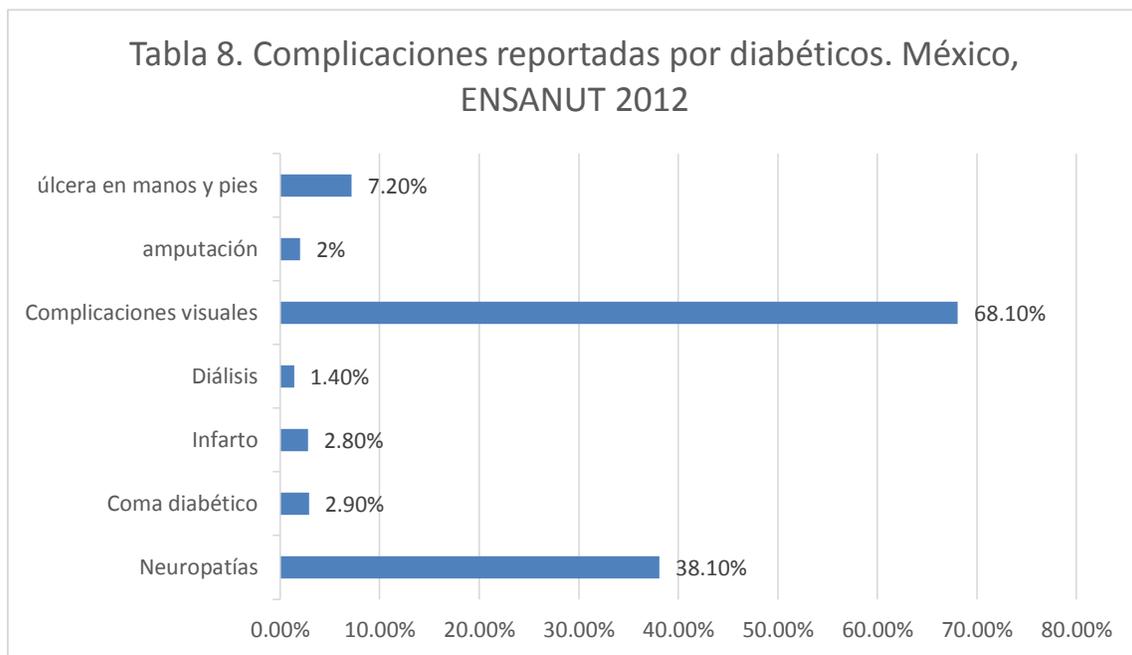
La DM es una patología que se caracteriza por originar graves daños y complicaciones microvasculares (retinopatía, cardiopatía, nefropatía, neuropatía entre otros) y macrovasculares (infarto agudo al miocardio, accidente vascular cerebral y enfermedad vascular periférica) aumentando potencialmente el riesgo para enfermedades mortales como las cardiovasculares, ciertos tipos de cáncer, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, trastorno del estado de ánimo y demencia.

Además de esto, es reportada desde 1996 como la primera causa tanto de amputaciones no traumáticas de miembro inferior, ceguera y de ERCT que requiere terapia sustitutiva de la función renal (diálisis peritoneal, hemodiálisis y finalmente trasplante renal).<sup>29</sup>

Si tomamos como referencia a la ENSANUT 2012,<sup>21</sup> nos dice que las complicaciones más reportadas por los pacientes son las alteraciones visuales (visión disminuida, daño en la retina o pérdida de la vista) presentes en el 68% de los pacientes y las relacionadas con la neuropatía diabética (ardor, dolor o pérdida de la sensibilidad de los pies, sin tomar en cuenta las amputaciones) que afectan al 28.1% de los pacientes.

Los datos anteriores corresponden con los reportados por el INSP<sup>14</sup>, que nos dicen que la disminución o pérdida de la visión (38%) y la neuropatía (13.9%) son

las complicaciones más referidas por los pacientes. Sin embargo, si tomamos como referencia los diagnósticos y no lo “referido por el paciente”, nos daremos cuenta que el 24.2% de los diabéticos presentan cierto grado de insuficiencia renal, el 17.3% tienen problemas relacionados con la circulación periférica y el 7% ya presentan complicaciones múltiples<sup>12</sup>. Y si tomamos en cuenta no las de mayor frecuencia sino las de mayor impacto encontraremos las amputaciones en el 2% de los pacientes, diálisis en un 1.4% de ellos e infartos en el 2.8%.<sup>14</sup>



Tomado de Diabetes mellitus: la urgencia de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control (ENSANUT 2012 Factsheets)

## NEFROPATÍA DIABÉTICA

La ERCT es la complicación crónica más temible y catastrófica, tanto por sus elevados costos económicos como por el sufrimiento humano, no sólo del paciente sino de todo el núcleo familiar, demostradas por Kloff desde la década de los 60’s (mortalidad de 78% en un año por hemodiálisis) y en 1987 por Rubin et al (4.5% de la población con diabetes requería del 14.6% del presupuesto total de salud).<sup>9</sup>

A la fecha, el panorama no ha mejorado lo suficiente ya que la DM sigue siendo la mayor causa de ERCT con aproximadamente 40-44% de los casos

nuevos<sup>30,31,32,33</sup> tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo; además de que también es la causa primaria de diálisis.<sup>31</sup>

Aproximadamente el 30% de los pacientes diabéticos (tipo 1 y 2) desarrollan ND, y sólo una pequeña proporción de estos progresarán hasta estadios terminales.<sup>32</sup> La raza representa una variabilidad importante ya que los nativos americanos, mexicanos y afroamericanos son quienes tienen el riesgo más alto de desarrollar ERCT.<sup>31,32</sup>

Se calcula que de los 1.1 trillones de dólares que serán utilizados mundialmente para diálisis el 30% será consumido por diabéticos.<sup>33</sup>

No todos los pacientes parecen desarrollar ND ya que se ha observado que aquellas personas que no muestran cambios en 20 o 25 años el riesgo de progresar a estadios terminales de la enfermedad se disminuye considerablemente,<sup>31,32</sup> además la evidencia de la regresión de la microalbuminuria a normoalbuminuria mediante un adecuado control metabólico va en aumento.<sup>30,31</sup>

## 2. VISION A FUTURO

Se calcula que para el año 2035 la cifra de pacientes diagnosticados con DM será de 592 millones<sup>19</sup> y se utilizarán \$490 BDD en el tratamiento de la enfermedad y sus complicaciones. Respecto al caso de México, se dice que para el año 2030 habrá 11.9 millones de personas con diabetes, que para ese entonces representarán el 13.3% de nuestra población.<sup>34</sup>

### e. SÍNDROME METABÓLICO<sup>16</sup>

En México, se informó una prevalencia del 13 al 56%, dependiendo de la población estudiada y el criterio diagnóstico utilizado, con un 39.9 y 59.9% para hombres y mujeres, respectivamente.

Para la ciudad de México la prevalencia fue de 54.4 % con los criterios de la IDF.

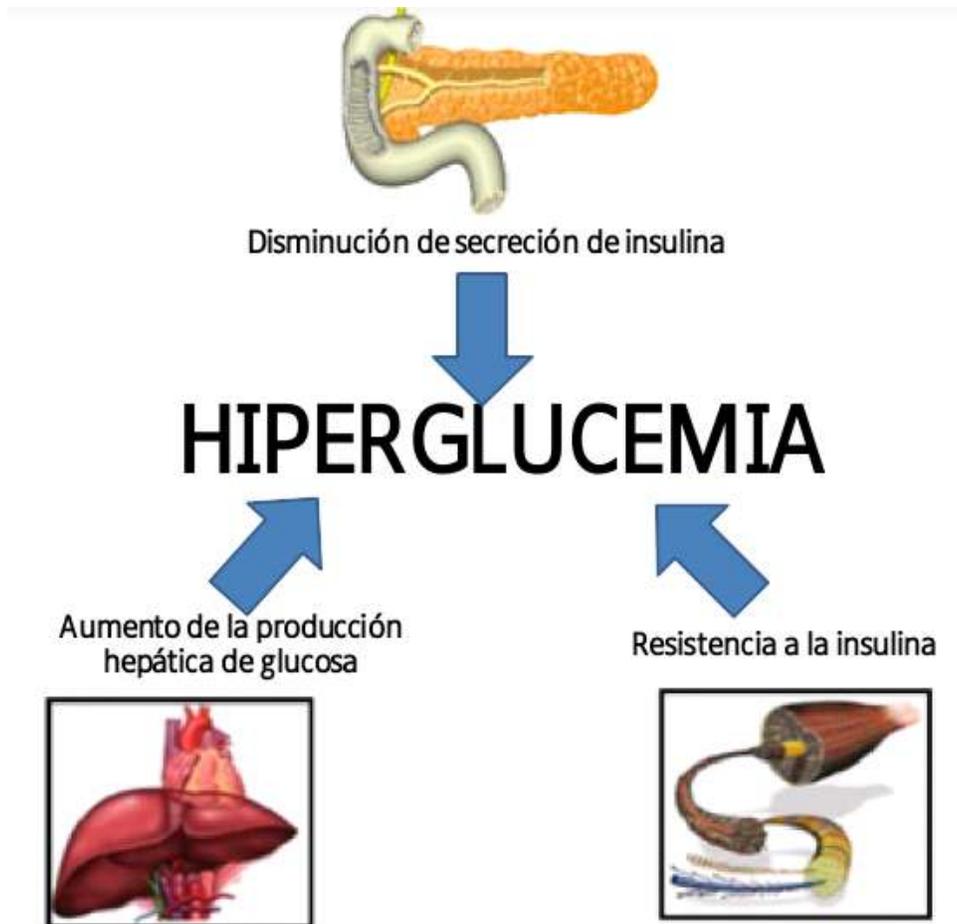
En México, la prevalencia de síndrome metabólico en niños y adolescentes es de 20 % y está fuertemente ligada al sobrepeso y a la obesidad infantil.

#### IV. DIABETES MELLITUS

##### i. FISIOPATOLOGÍA<sup>35,36</sup>

En los últimos años la ADA ha definió a la diabetes mellitus (en el año 2008) como “un grupo de alteraciones asociadas con anormalidades en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas, caracterizado por complicaciones oculares, renales y nerviosas, que incrementa el riesgo para patologías cardiovasculares”, luego, un año después como “un grupo de alteraciones metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, productora de las enfermedades microvasculares, neuropáticas y/o macrovasculares de tipo crónico”(2009) y finalmente en éste año como “un grupo de alteraciones metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, lo que resulta como defecto de la secreción de insulina, su acción o ambas. La hiperglucemia crónica se asocia con complicaciones crónicas tales como daño, disfunción y fallo de diferentes órganos, especialmente ojos, riñón, nervios corazón y vasos sanguíneos”.

No importa que definición elijamos, el punto central siempre será la hiperglucemia ocasionada por diversos mecanismos fisiopatológicos, los cuales a lo largo de los años también han sido aclarados por diversos personajes; uno de ellos es Ralph de Fronzo, quien ha aportado conocimientos de gran valor en la comprensión de dichos mecanismos en la fisiopatología de la diabetes. El antecedente de este autor, se remonta a la famosa explicación por medio del “triumvirato” que corresponde a una descripción muy didáctica de los tres mecanismos fisiopatológicos fundamentales en la diabetes mellitus tipo 2: El deterioro de la célula beta, el papel del hígado y la resistencia a la insulina. Esos tres mecanismos continúan siendo el eje para la comprensión y entendimiento de cómo se produce la diabetes mellitus tipo 2.



Tomado de: DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet.<sup>36</sup>

Sin embargo, De Fronzo, en su tarea inagotable, 21 años después de su publicación en “Diabetología” ha descrito un mayor número de factores fisiopatológicos que van “desde el triunvirato hasta el octeto ominoso” en la DMT2.

Dichos mecanismos son los siguientes:

#### a. RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina es un fenómeno fisiopatológico en el cual hay una incapacidad de las células del músculo, tejido adiposo e hígado para captar la glucosa circulante en respuesta a la insulina, dicho en otras palabras, para una concentración dada de insulina, no se logra una reducción adecuada de los niveles de glucemia. Debido a su relación con la obesidad, por definición todo obeso debería tener resistencia a la insulina, salvo que sea “metabólicamente

sano”, como puede suceder en aquellos pacientes que realizan ejercicio con frecuencia.

El adipocito parece orquestar todo el proceso; ésta es una célula que básicamente acumula ácidos grasos en forma de triglicéridos pero que además, a través de múltiples señales (adipocinas), puede influenciar otros órganos. Su capacidad de almacenamiento se ve limitada por su tamaño; al alcanzar ocho veces el mismo, no puede seguir almacenando ácidos grasos, generando migración de éstos a órganos que en condiciones normales no lo hacen, como son el músculo esquelético y el hígado.

El músculo esquelético es el principal órgano blanco de la insulina, ya que allí se deposita por efecto de la insulina del 75 al 85% de la glucosa circulante; la llegada de los ácidos grasos bloquea las señales de la insulina, lo que lleva a resistencia a la insulina en el tejido muscular esquelético.

Todo ocurre de la siguiente forma:

Primero sucede la unión de la insulina a su receptor tirosina, activando la vía de la fosfoinositol 3 cinasa (PI3-K), la cual a su vez activa la traslocación de los transportadores de la glucosa, Glut-4 desde el citoplasma hasta la membrana celular, generando poros que permiten la entrada de la glucosa a la célula. Con la llegada de los ácidos grasos libres se activa el diacilglicerol y posteriormente la proteína cinasa C; ésta a su vez fosforila los sustratos del receptor insulina (IRS) pero ya no en los aminoácidos tirosina sino en los aminoácidos serina como consecuencia de esto el IRS ya no queda disponible para la insulina, ocasionando la resistencia a la misma.

En el tejido muscular la actividad de la ATPasa se correlaciona de manera inversa con los niveles de hemoglobina glicosilada, a mayor nivel de hemoglobina glicosilada menor actividad de ATPasa; además, se describe una correlación directa entre la actividad ATPasa muscular y la sensibilidad a la insulina; así como una correlación directa con la eficacia de la contracción muscular.

## b. AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN HEPÁTICA DE GLUCOSA

Hay un incremento en la gluconeogénesis hepática acoplado a la disminución de la síntesis de glucógeno y también al incremento de la glucogenólisis. Estos fenómenos se deben tanto a la reducción de la actividad insulínica como al incremento relativo en la concentración de glucagón plasmático.

La producción endógena hepática de glucosa es fundamental en la hiperglucemia tanto de ayuno como postprandial, a través de la neoglucogénesis y el aumento de la glicogenólisis, ambos modulados por la producción inapropiada de glucagón.

En otras palabras se puede tomar como una producción endógena de glucosa para suplir la “hipoglucemia celular” dada por la resistencia a la insulina.

Asimismo ocurren fenómenos que alteran el metabolismo de los lípidos, como la movilización de ácidos grasos libres originados en el tejido adiposo a partir de la lipólisis hacia el hígado que provoca una sobrecarga en su función con aumento en la producción de citosinas e incremento en la síntesis de VLDL “grandes”, que a su vez dan origen a LDL “densos” a partir de su catabolismo infiltran la pared arterial y crean productos de peroxidación.

Existe también una correlación entre la resistencia a la insulina y los LDL “densos”.

## c. DISMINUCIÓN EN SECRECIÓN DE INSULINA (DAÑO DE LA CÉLULA $\beta$ )<sup>37</sup>

Este proceso se asocia con una predisposición genética, de tal manera que no todos los individuos desarrollarán diabetes, a pesar de presentar resistencia a la insulina. El proceso del daño de la célula  $\beta$  tiene relación con la producción de estrés oxidativo, derivado de la oxidación de la glucosa (glicogenólisis) y de la oxidación de los ácidos grasos libres ( $\beta$  oxidación).

Es muy probable que el daño inicial sea más un efecto de lipotoxicidad, propia de la liberación de los ácidos grasos libres desde adipocitos resistentes a la insulina, pero que en la medida que avanza la enfermedad se perpetúa por la

glucotoxicidad. Todo medicamento que disminuya la concentración de AGL o de glucosa, ayudará a preservar la función de la célula  $\beta$ .

Los siguientes mecanismos son los principales caminos que conducen a la falla de la célula beta:

1. Edad.- Conforme avanza la edad, progresa la falla de la célula  $\beta$  que caracteriza a la DM2. Estos datos son consistentes con la bien establecida observación de que, la incidencia de diabetes se incrementa de forma progresiva conforme avanza la edad.
2. Genes.- La falla de las células  $\beta$  también se observa en familias, y estudios en familiares en primer grado, padres y gemelos que demuestran evidencia sólida de la base genética de la disfunción de las células  $\beta$ . La secreción inadecuada de insulina se ha relacionado con la probable susceptibilidad de algún locus en el cromosoma 12.
3. Resistencia a la insulina: En respuesta al aumento de glucosa circulante las células  $\beta$  responden con una hiperinsulinemia compensadora que puede ser resultado del aumento en la secreción o a la expansión de masa celular por aumento en replicación, neogénesis o ambos; y no es sino hasta tiempo después que el aumento en la carga metabólica es demasiada, que la apoptosis de las células  $\beta$  incrementa de forma importante y supera los procesos de replicación y neogénesis.
4. Lipotoxicidad.- La exposición aguda a niveles elevados de ácidos grasos libres, producen en un inicio el aumento de la secreción de insulina (probablemente a través de la activación de isoformas de PKC, mediante la regulación de canales de  $\text{Ca}^{2+}$ ); pero si esta exposición ocurre de manera crónica, la célula  $\beta$  comienza a disminuir la secreción de insulina al estímulo de la glucosa.
5. Glucotoxicidad.- Los niveles de glucosa sanguínea elevados en forma crónica, al igual que los procesos anteriores, favorecen el incremento de Especies Reactivas de Oxígeno (ERO), generando un estado de estrés oxidativo, el cual bloquea la secreción de insulina en respuesta a la glucosa mediante la inhibición de enzimas glucolíticas e induce cambios de expresión del gene de la insulina y del GLUT 2.

6. Depósito amiloideo en los islotes de Langerhans.- El polipéptido amiloideo del islote (IAPP del inglés Islet amyloid polypeptide) es un producto normal de los islotes que se sintetiza y almacena en los gránulos de secreción que en condiciones normales se excreta en relación uno a uno con la insulina. Los efectos del IAPP en los tejidos son antagónicos a la insulina, además de que inhibe también la secreción de enzimas pancreáticas (incluidas la insulina, glucagón y las relacionadas con la digestión gástrica), la secreción de ácido gástrico y retrasa el vaciado gástrico. Se ha observado formación y depósito de fibrillas amiloides en los islotes de pacientes con DMT2, además de que se ha comprobado la toxicidad *in vitro* de éstas fibrillas para las células  $\beta$ .



Modificado de: Höppener et al. Islet amyloid ND TYPE 2 Diabetes Mellitus

7. Incretinas.- El tracto gastrointestinal se correlaciona con el sistema nervioso de forma neuronal como humoral, en ésta última, las hormonas más estudiadas son las incretinas; éstas son un grupo de polipéptidos producidos a nivel gastrointestinal, de las cuales las más importantes son el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, formalmente conocido como Péptido Inhibidor Gástrico) secretado por células K que se localizan principalmente en el duodeno y el péptido similar al glucagón (GLP-1, *glucagon-like peptide*) secretado por las células L en íleon y colon.

Éstas hormonas son las responsables del “efecto incretina”, que es una amplificación de la secreción de insulina secundaria al estímulo de estas hormonas gastrointestinales.

Se han demostrado en la DMT2 una deficiencia de GLP-1, y resistencia a la acción del GIP. La deficiencia de GLP-1 puede ser observada en pacientes con

Intolerancia a la Glucosa, y empeoramiento progresivo con evolución hacia la DM2; si a esto le agregamos que un control glucémico estricto puede restaurar el correcto funcionamiento de la célula  $\beta$  ante los estímulos del GIP, se puede tomar la resistencia de la célula  $\beta$  como una manifestación más de glucotoxicidad.

La etiología de la disfunción de las células  $\beta$  en la DM2 es multifactorial



Tomado de: DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet.<sup>36</sup>

#### d. AUMENTO EN LIPÓLISIS

El incremento de la lipólisis en el tejido adiposo moviliza ácidos grasos hacia la circulación y al músculo esquelético, donde se incrementa la oxidación de estos y se favorece la disminución en la utilización de glucosa.

Además de lo anterior, ocurre una infiltración de macrófagos en el tejido adiposo debido a que éstos comparten el mismo origen que los adipocitos y ambas células tienen la capacidad para secretar diversas citoquinas inflamatorias que sumadas al daño por “estrés oxidativo” generado por el aumento de tamaño del adipocito,

favorecen la respuesta inflamatoria que es un paso importante para la resistencia a la insulina.

#### e. AUMENTO EN SECRECIÓN DE GLUCAGÓN

El glucagón es una hormona que en condiciones normales aumenta la glucogenólisis y la liberación de glucosa hacia la sangre por el hígado, inhibe diversas etapas de la glucólisis y favorece la gluconeogénesis.

En pacientes con DMT2 se incrementa la secreción de glucagón por parte de las células  $\alpha$  del páncreas y aparentemente también se ha documentado una hipersensibilidad del hígado ante el glucagón.

#### f. DISFUNCIÓN DE NEUROTRANSMISORES

Se ha formulado la teoría lipostática sobre la saciedad y el apetito ya que se ha documentado con ratones genéticamente obesos que de acuerdo a la cantidad de tejido adiposo que tiene el organismo, se liberan citoquinas (Adipsina, Sactetina, Factor de Necrosis Tumoral) que atraviesan la barrera hematoencefálica y pasan así a los distintos centros nerviosos regulando la ingesta alimentaria, mecanismo que se ve alterado tanto en la diabetes como en la obesidad.

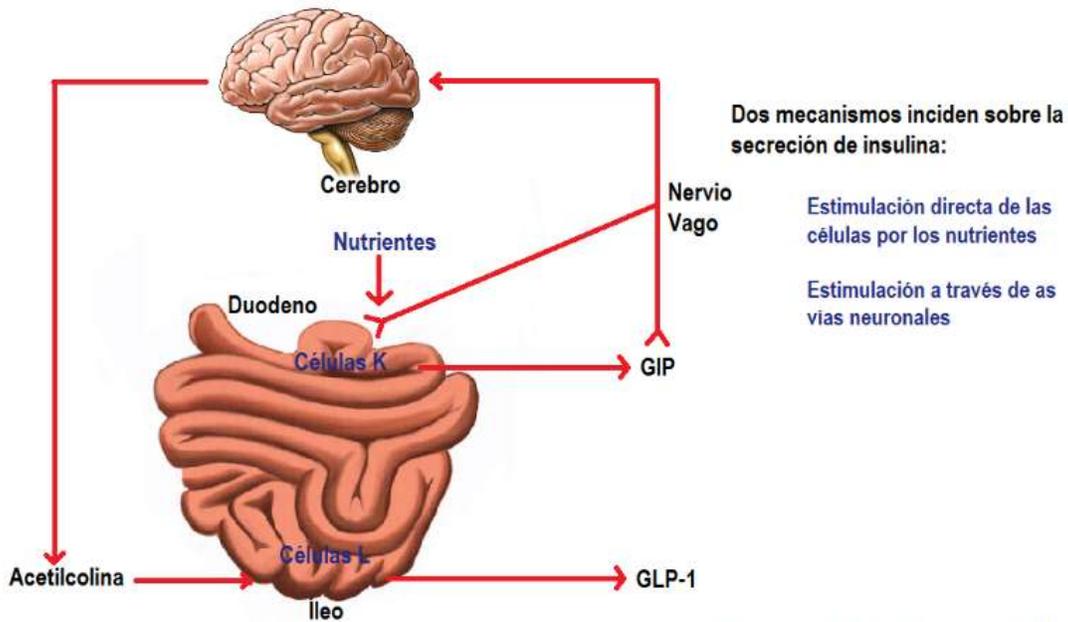
Otro neurotransmisor implicado es la leptina, secretada por los adipocitos para producir el reflejo de saciedad. Se ha demostrado que la glucosa bloquea el efecto de éste neurotransmisor en los principales centros de saciedad.

#### g. DISMINUCIÓN DEL EFECTO INCRETINA

Como ya se mencionó con anterioridad el “efecto incretina” es un potenciador de la secreción de insulina. Además de esto también disminuye la carga de trabajo para la célula  $\beta$  por medio de una serie de efectos pancreáticos y extra pancreáticos (disminución del vaciamiento gástrico, reducción del pico de absorción de nutrientes y la demanda de insulina, reducción postprandial de secreción de glucagón), sin mencionar que tiene un efecto directo sobre el sistema nervioso central incrementando la sensación de saciedad.

Recientemente se ha establecido que el daño de la célula  $\beta$  condiciona el deterioro del “efecto incretina” con deficiencia de GLP-1, y resistencia a la acción del GIP, pero que puede ser compensado por efecto de medicamentos que aumentan las concentraciones de GLP-1, como los inhibidores de la enzima DPP-IV (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina) y por los análogos de incretina (exenatida, liraglutida).

## Eje enteroinsular

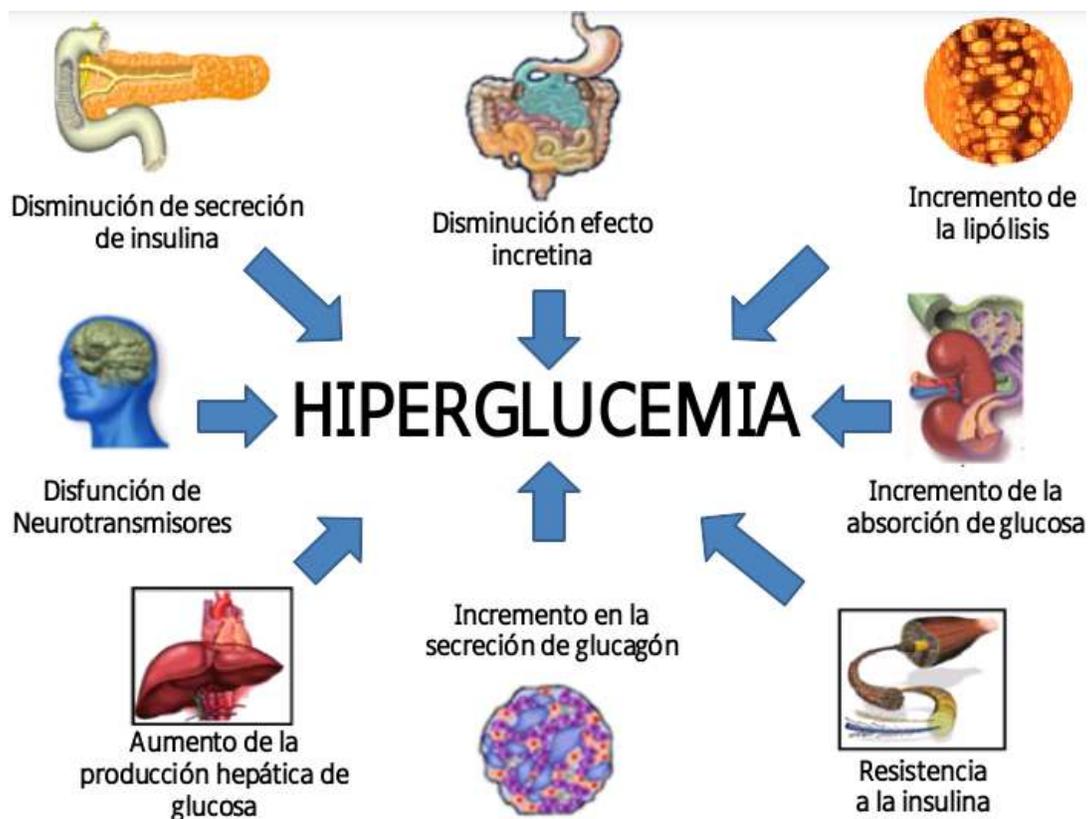


### h. AUMENTO DE LA ABSORCIÓN DE GLUCOSA

El riñón filtra un promedio de 160 a 180 gr de glucosa al día; un 90% de la glucosa filtrada es reabsorbida a través de un transportador llamado SGLPT2 que se encuentra en el túbulo contorneado proximal y el 10% restante es reabsorbida por el SGLPT1 en la porción recta del túbulo contorneado proximal y como resultado de la filtración renal en una persona sana, menos del 1% de la glucosa se excreta por la orina.

En los pacientes diabéticos se ha demostrado un incremento de SGLT2, lo que se relaciona con un intento de suplir la necesidad celular de glucosa mediante aumento de la reabsorción de ésta.

Más aún del año 2009 al 2012 se han descrito dos nuevos protagonistas en la interminable búsqueda de conocimientos en diabetes: se trata del papel de la microbiota intestinal en el mecanismo generador de hiperglucemia y del papel de la hormona producida en el hueso, la osteocalcina, en la homeostasis de la glucosa sanguínea, de tal forma que al momento de escribir esta tesis ya se describen 10 mecanismos fisiopatológicos de la DM2.<sup>38</sup>



Modificado de: DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet.<sup>36</sup>

#### i. OSTEOCALCINA<sup>39</sup>

Es una proteína que se encuentra en la matriz ósea producida exclusivamente por los osteoblastos, la cual desde el momento de su descubrimiento se pensó que únicamente se encargaba de la formación de cristales de hidroxapatita y no fue

hasta el año 2007, que al estudiar los genes que codifican la osteocalcina se descubrió una relación con la regulación endócrina del metabolismo de la energía.

Esto dio paso a realizar estudios en ratones portadores de resistencia a la insulina, hiperglucemia, obesidad y bajo gasto energético, mecanismos que fueron revertidos mediante la administración de osteocalcina. Además de esto se ha documentado que produce una proliferación *in vitro* de células  $\beta$  así con aumento en la producción de insulina y mayor sensibilidad a ésta por parte de los adipositos mediante la producción de adiponectina.

#### j. MICROBIOTA INTESTINAL<sup>40</sup>

La resistencia a la insulina es una patología concomitante con la obesidad y se correlaciona con inflamación crónica de baja intensidad. Con base en lo anterior la microbiota intestinal podría contribuir al inicio de la resistencia a la insulina y al estado inflamatorio del hospedador.

Se han indagado diversas hipótesis que señalan a la microbiota intestinal como factor ambiental desencadenante de obesidad y por consecuencia de resistencia a la insulina y de diabetes mellitus tipo 2 mediante estudios realizados en roedores y reportes de caso en pacientes diabéticos.

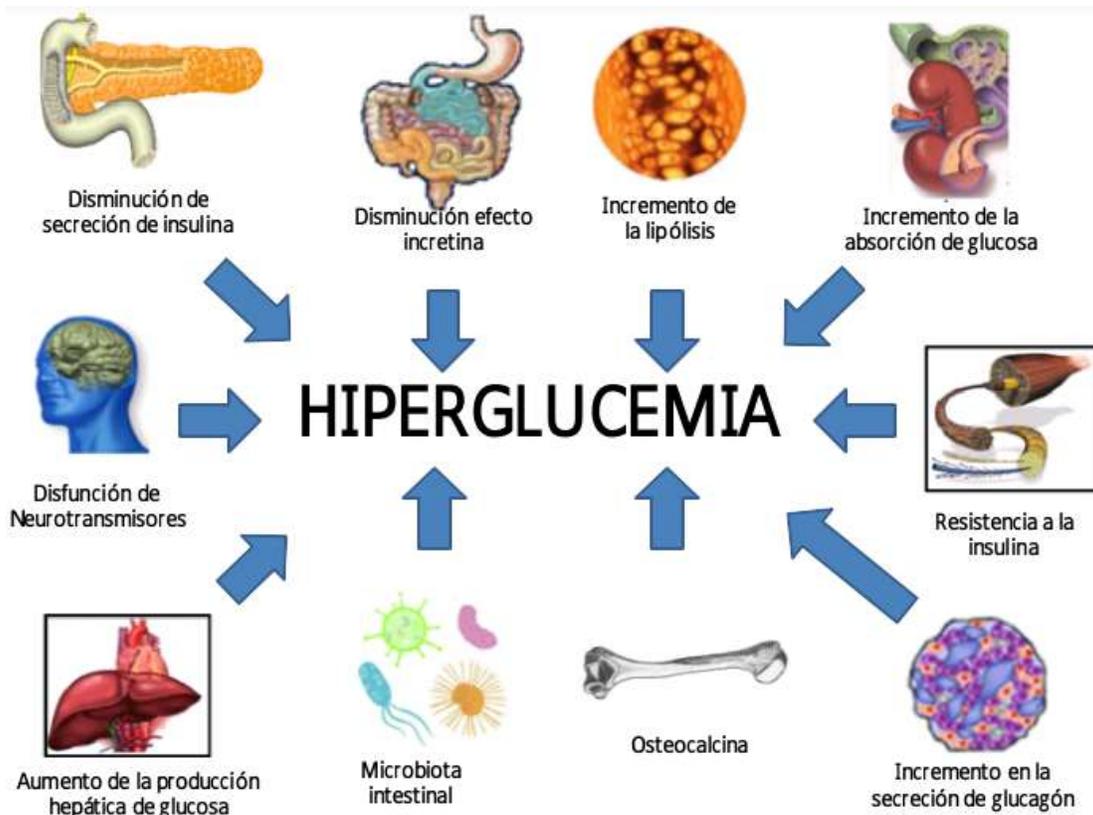
La primera prueba demostrativa del papel de las bacterias intestinales en la regulación del almacenamiento de grasa se evidenció en modelos de experimentación animal. Los ratones libres de gérmenes que nacen y viven en un entorno sin bacterias son más delgados que los ratones que viven en un entorno convencional y que aquellos que llevan una dieta rica en grasas y carbohidratos (típicamente occidental). Luego, estos mismos ratones libres de gérmenes fueron inoculados con la microbiota extraída del ciego de animales convencionales, que mostraron un aumento del 60% de la grasa corporal total a pesar de una reducción imprevista de la ingestión de alimento. También, se ha observado que ratones libres de gérmenes con una dieta rica en grasas y carbohidratos desarrolla una microbiota intestinal de microorganismos obesógenos y diabetógenos. En otros estudios se administró antibióticos de amplio espectro al agua de roedores

genéticamente obesos que al cabo de unas semanas disminuyen la cantidad de grasa corporal y además de esto demuestran mejoría en la tolerancia a la glucosa, sin mencionar que los mismos individuos (con una microbióta característica) también son incapaces de producir leptina y, en consecuencia, llegan a ser hiperfágicos.

Finalmente, se han reportado casos de pacientes humanos que después de la administración de antibióticos muestran mejoría en los niveles de HbA1C.

También se ha comenzado a demostrar la influencia de los prebióticos en la reducción de riesgo de diabetes.

Con los estudios anteriores se ha sustentado que la microbiota intestinal contribuye a la homeostasis de la glucosa y esto supone un nuevo reto para la comprensión y modulación de éste nuevo mecanismo fisiopatológico para un mejor control de los pacientes con obesidad y diabetes.



Modificado de: Cesar Ochoa. Memorias del V congreso de nutriología FaSPyN.

## ii. HISTORIA NATURAL DE LA DMT2<sup>41</sup>

Conociendo los mecanismos que condicionan el desarrollo de la DMT2 es necesario considerar el tiempo de evolución en los pacientes que son diagnosticados como diabéticos con los criterios establecidos por la ADA, ya que de acuerdo a la historia natural de esta entidad, en éste punto todos ellos han cursado con al menos 10 años de resistencia a la insulina que ha iniciado el daño multiorgánico característico en las complicaciones crónicas. Es por lo anterior, que se ha concebido a la DMT2 como la punta de un iceberg o como se conoce en la literatura americana un “end point” (punto final) que emerge hasta transcurridos estos 10 años.

En la base de éste iceberg encontramos únicamente la susceptibilidad genética, donde la curva de tolerancia a la glucosa es aún normal secundaria a hiperinsulinemia y en la gran mayoría de los casos también encontramos obesidad; desde ésta etapa se inicia el daño endotelial (aterogénesis) y el incremento en la prevalencia de hipertensión arterial.

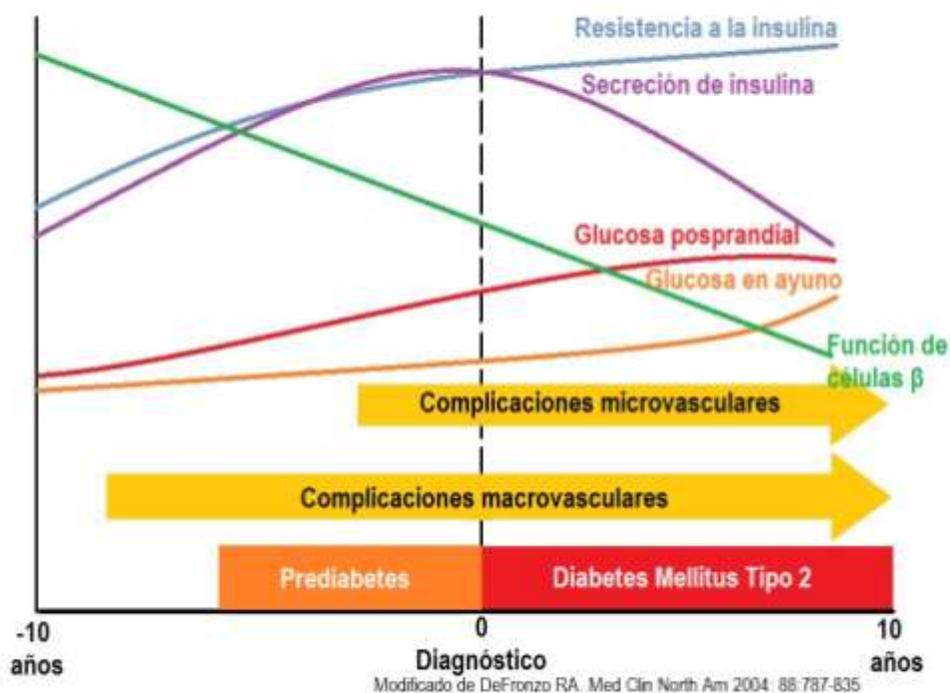
En el segundo estadio o la parte media del iceberg que se encuentra próxima a emerger, pero aún imperceptible a simple vista, sucede la alteración en la tolerancia a la glucosa (elevación de niveles posprandiales de glucosa, incremento en producción hepática de glucosa y disminución en el transporte de glucosa al interior de las células por déficit de insulina). Es en esta etapa cuando comienza el daño microvascular.

En el tercer estadio se hace clínicamente evidente la deficiencia metabólica que ha estado sufriendo el cuerpo con el diagnóstico de DMT2, así como la exacerbación de la macroangiopatía y microangiopatía que iniciaron desde el segundo estadio.

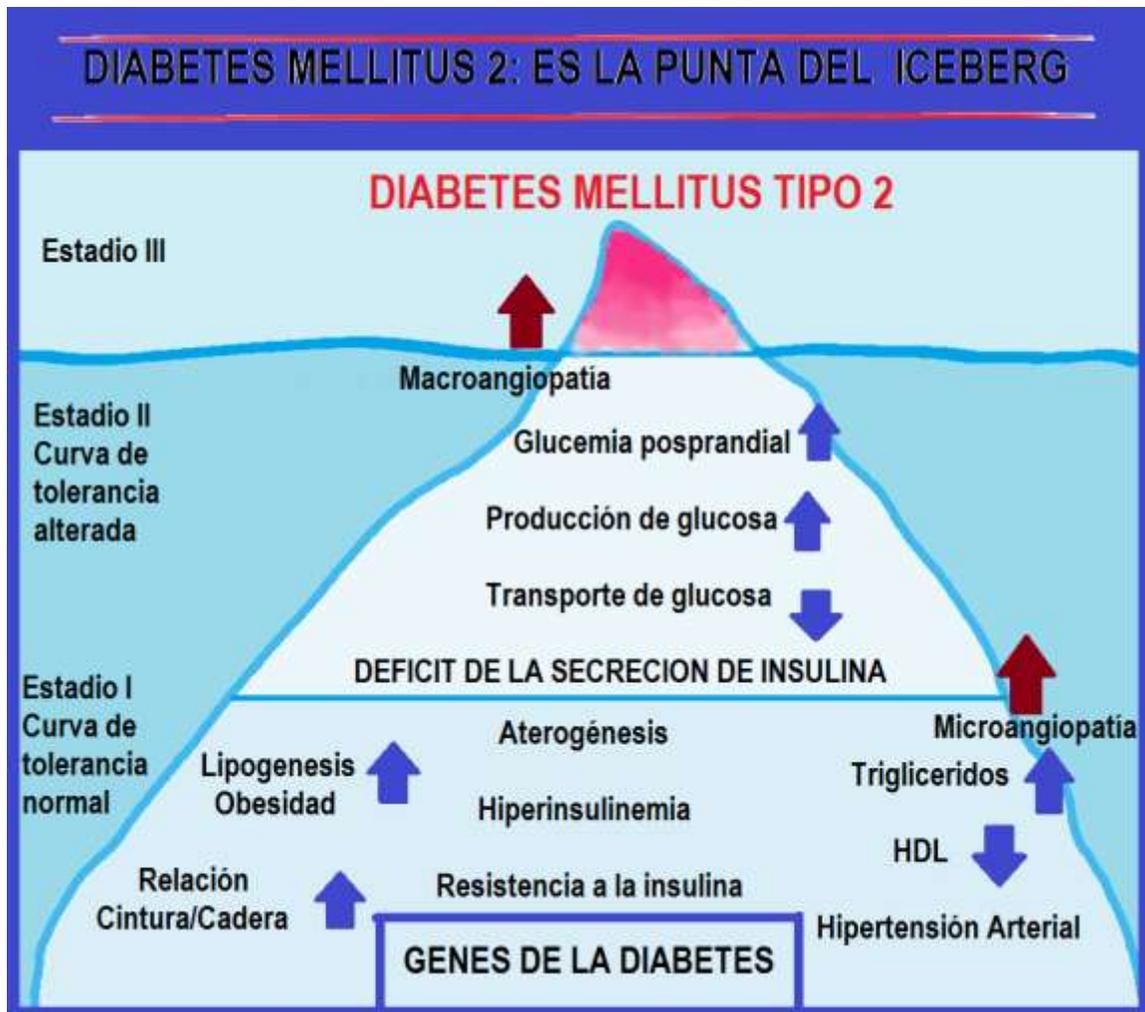
Viéndolo desde un punto de vista más fisiológico, podemos comprender la evolución natural de la resistencia a la insulina hacia DMT2 desde una tabla comparativa de acuerdo al tiempo en la cual los componentes son la resistencia a

la insulina, secreción de insulina, las cifras de glucosa posprandial y en ayuno y la función de la célula beta.

## HISTORIA NATURAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2



Tomando como eje la función de la célula beta podemos darnos cuenta que la pérdida de su función comienza mucho tiempo antes que el diagnóstico de DMT2, ya que éste es paralelo al de la resistencia a la insulina, que hasta este punto permanece casi desapercibido ya que las cifras de glucosa en ayuno y posprandial continúan aparentemente normales debido al aumento en la secreción de insulina. A éste periodo de tiempo en la historia natural de la alteración del metabolismo de los carbohidratos se le da el nombre de Prediabetes, alteración de glucosa en ayuno o resistencia a la glucosa, ya que todos los factores son inversamente proporcionales a la función de la célula beta, es decir, mientras ésta pierde su funcionalidad, la resistencia a la insulina y la secreción de insulina aumentan, como también lo hacen (aunque de manera más discreta) las cifras de glucosa postprandial y en ayuno. Durante éste período de tiempo, ya ha iniciado el daño macrovascular.



Modificado de: Diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina

Si tomamos como referencia el momento en el que se realiza el diagnóstico de DMT2 propiamente dicho, podemos observar que en este punto la curva que corresponde a la secreción de insulina cambia su dirección para ser ahora proporcional a la de la función de las células beta. En otras palabras, podemos hacer el diagnóstico de DMT2, debido a que, según la historia natural de esta enfermedad, la pérdida de la funcionalidad de las células beta ya se encuentra tan avanzada que comienza a decrecer la cantidad de insulina en el cuerpo, lo cual provoca un deficiente metabolismo de los carbohidratos, mismo que se refleja en el aumento cada vez más marcado de las cifras de glucosa, que a su vez es la causa del inicio de las complicaciones microvasculares.

### iii. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como todas las enfermedades crónicas la DM tiene un inicio que pasa desapercibido, pero al transcurso del tiempo comienza a mostrar diversas manifestaciones clínicas aparentemente inespecíficas, pero que en conjunto muestran la tétada clásica de la DM o las 4 P's. Éstas son: poliuria, polidipsia, pérdida de peso y polifagia, las cuales aparecen hasta el momento en que el organismo ya no puede compensar la resistencia a la insulina en los tejidos ni la deficiencia en su producción, localizando al paciente en el punto final del iceberg o la línea de no retorno expresada en la tabla comparativa como el momento del diagnóstico.

La aparición de estas 4 P's, puede ser explicada fácilmente después de conocer los mecanismo fisiopatológico expuestos en el punto anterior.

**Poliuria:** Cuando la insulina es incapaz o insuficiente para introducir glucosa a la célula, ésta permanece en la sangre aumentando su osmolaridad. Luego, los centros encargados de mantener una "concentración" adecuada de la sangre que se encuentran en el hipotálamo comienzan a secretar una mayor cantidad de hormona antidiurética para eliminar la glucosa por la orina (esto sólo sucede si se rebasa la capacidad de reabsorción de los SGLPT).

**Polidipsia:** Como los SGLPT continúan reabsorbiendo glucosa sin importar cuántas veces orine el paciente el cuerpo sólo conseguirá deshidratarse ya que perderá una gran cantidad de líquidos pero sólo un pequeño porcentaje de glucosa y es lógico pensar que aparecerá entonces la sed por reflejo fisiológico.

**Pérdida de peso:** Como recordaremos, la función de la insulina es introducir glucosa a la célula para que pueda aprovecharla como energía. Sin embargo, si las células no obtienen la glucosa necesaria para sus funciones inician ciclos alternos al metabolismo de éste carbohidrato para mantener concentraciones basales (mínimas) creando glucosa en el hígado mediante la utilización de elementos no glucídicos (gluconeogénesis); en otras palabras, el hígado produce

energía para las “células hambrientas” que no pueden utilizar las grandes concentraciones de glucosa en la sangre utilizando las reservas del cuerpo.

Finalmente debemos recordar que por mucho tiempo se tomó a la polifagia como parte fundamental del cuadro clínico sugestivo de DM, sosteniendo que la “hipoglucemia celular” producía un aumento en el apetito como un intento del cuerpo para hacer llegar una mayor cantidad de glucosa a las células. Sin embargo, tras demostrar que esto es más probablemente secundario a la “pérdida del reflejo de saciedad” y que ocurre incluso antes (como en aquellos pacientes que son obesos, pero metabólicamente sanos), se ha iniciado a ver como un síntoma menos específico.

Es imperativo recordar que el diagnóstico de DM debe realizarse antes de la aparición de la sintomatología, para disminuir en lo posible el tiempo de exposición del paciente al estrés metabólico y así también las probabilidades de presentar complicaciones crónicas. Es para esto que se debe de realizar un tamizaje en los pacientes, que presenten un alto riesgo para desarrollar DM una vez al año mediante estudios de laboratorio.

#### iv. DIAGNÓSTICO<sup>42,43,44</sup>

El diagnóstico de DM tiene base principalmente en las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno (GPA) y la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) tras la ingestión de 75 g de glucosa anhidra. Recientemente se incluyó a la hemoglobina glucosilada como criterio diagnóstico.

#### GLUCOSA PLASMÁTICA EN AYUNO Y PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA

Estas pruebas pueden ser utilizadas igualmente para realizar el diagnóstico de DM, a pesar de que la concordancia que existe entre ellas y la HbA1c no es del 100%. Para considerar un resultado positivo en el primer caso la concentración de glucosa debe ser  $\geq 126$  mg/dl y en el segundo caso  $\geq 200$  mg/dl después de transcurridas dos horas de la ingesta de 75 mg de glucosa anhidra.

## HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (HbA1c)

Para ser considerada como el estándar de oro, esta prueba debe ser realizada mediante electroespectrofotometría ya que es el método certificado mediante el programa nacional de estandarización de hemoglobina glucosilada (NGSP por las siglas en inglés de National Glycohemoglobin Standardization Program) y la estandarización debe realizarse de acuerdo al Ensayo para el Control de la Diabetes y sus Complicaciones (DCCT por las siglas en inglés de Diabetes Control and Complications Trial).

Se ha sustentado firmemente la utilidad de la HbA1c mediante estudios epidemiológicos que demuestran la relación directa del incremento de la HbA1c con el riesgo de retinopatía de igual forma que se relaciona con la GPA y la curva de tolerancia oral además de la ventaja que tiene sobre éstas por su gran estabilidad pre analítica y la menor variación día a día ocasionadas por estrés y enfermedades.

Debe aclararse también que aún es controversial su uso de acuerdo con ciertas razas y grupos de edad, en los cuales es probable que deba de utilizarse otro punto de referencia al establecido para el diagnóstico en adultos. Otro problema bien establecido en el cual debe tenerse cuidado es su uso en caso de hemoglobinopatías.

El punto de corte para establecer el diagnóstico de DMT2 mediante HbA1c es mayor a 6.5%( ver tabla)

La HbA1c identifica una tercera parte menos de los casos que se diagnostican con una GPA igual o mayor a 126 mg/dl, en comparación con la PTOG que según diversos estudios es la prueba con la cual se diagnostica el mayor número de personas con diabetes que hasta el momento no contaban con ningún diagnóstico previo.

## CONFIRMACIÓN DE DIAGNÓSTICO

Al igual que la mayoría de las pruebas diagnósticas, todas las anteriormente mencionadas deben ser repetidas para descartar falsos positivos, a menos que existan claros signos diagnósticos (como en el caso de síntomas clásicos de hiperglicemia sostenida y una glucosa casual  $\geq 200$  mg/dl).

En caso de un segundo resultado igual o mayor a las cifras establecidas por la ADA el diagnóstico es positivo o confirmado.

Cuando se realizan dos pruebas diferentes y sólo una de ellas es positiva deben repetirse, y si el resultado es positivo nuevamente sólo en una de ellas (aún sin ser la misma) el diagnóstico será positivo o confirmado.

### a. PRE-DIABETES<sup>42,45</sup>

En ésta clasificación creada entre 1997 y 2003 por el Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de Diabetes Mellitus de la ADA, se deben incluir a todas las personas cuyos niveles de glucosa no alcancen las cifras necesarias para ser considerados como diabéticos pero son demasiado altas para ser calificadas como “sanos”.

Cuando una persona es “pre-diabética” tiene un riesgo relativamente alto para desarrollar diabetes en un futuro. Es importante aclarar que la alteración de carbohidratos en ayuno *no* debe ser considerada como una entidad patológica tal como la DM sino más bien como indicadores de un alto riesgo o probabilidad de desarrollar diabetes en un futuro próximo así como un riesgo cardiovascular. Ambas están asociadas con obesidad (especialmente la obesidad visceral o “abdominal”), dislipidemia (hipertrigliceridemia o niveles bajos de HDL) e hipertensión.

De los 3 estudios de laboratorio con los cuales se puede hacer el diagnóstico de pre-diabetes la HbA1C es el predictor más acertado para el desarrollo de diabetes y como riesgo cardiovascular. Según estudios realizados los niveles entre 5.5% y

6% demostraron un aumento en la incidencia de DMT2 del 9 al 20%, mientras que los niveles de 6% a 6.4% el riesgo de desarrollar DMT2 aumentó del 25 al 50%.

Es importante mencionar que, todas las opciones son igualmente válidas al momento de realizar el diagnóstico, sin embargo, se deben considerar un gran número de factores como el acceso o existencia de laboratorios confiables, costo o nivel socioeconómico de los pacientes, así que siempre debemos contemplar las tres posibilidades siguientes: una concentración de glucosa de 100 a 125 mg/dl en ayuno, de 140 a 199 después de realizada la carga oral de 75 mg de glucosa anhidra o una HbA1C de entre 5.7 y 6.4%

b. DIABETES<sup>42,43,44</sup>

Las cifras diagnósticas para la GPA son 126 mg/dl en un ayuno de entre 8 y 12 horas o una glucosa al azar mayor a 200 mg/dl o bien cifras iguales o mayores a 200 mg/dl después de dos horas de realizada la ingesta de 75 g de glucosa anhidra o una HbA1c igual o mayor a 6.5%

CONDICIÓN METABÓLICA	AYUNO	CASUAL	CARGA ORAL	HbA1c
Normal	70 - 99 mg/dl		< 140 mg/dl despues de 2 horas	< 5.7%
Pre-diabetes	100 - 125 mg/dl		140 - 199 mg/dl despues de 2 horas	5.7-6.4%
DMT2	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl	≥ 200 mg/dl despues de 2 horas	≥ 6.5%

Tabla 9. Basada en criterios diagnósticos de la ADA 2015<sup>42</sup>

## v. TRATAMIENTO

La base del tratamiento en la diabetes siempre será la educación del paciente y sobre todo la educación adecuada del médico ya que dentro de los numerosos factores de mal pronóstico que tienen los pacientes para su padecimiento está la errónea implementación de estrategias para el tratamiento de los enfermos crónicos, ya que hasta el momento esto ha ocurrido de forma incorrecta porque se ha dado un enfoque vertical y prescriptivo con el famoso “control médico”, en el que únicamente se dice al paciente lo que “tiene que hacer”, con lo que la toma de decisiones recae únicamente en el médico, sin considerar la auto monitorización del paciente y el invaluable apoyo del personal de nutrición, enfermería, estomatología y los educadores en diabetes. De éstos el más importante es el brindado por el mismo paciente, ya que se puede compartir el poder del tratamiento si se le orienta de una forma adecuada.

Así, con una correcta educación del paciente sobre su enfermedad, será más sencillo crear los cimientos que sostendrán la pirámide de nuestro tratamiento: la adopción de estilos de vida más saludables siguiendo una dieta adecuada y realizando actividad física de manera habitual.

Desafortunadamente, se ha demostrado que los pacientes eventualmente necesitarán el apoyo de la terapia farmacológica; pero afortunadamente ya se cuenta con una gran cantidad de arsenal farmacológico que puede permitir un mejor control metabólico y con éste un mejor pronóstico en cuanto a estilo y calidad de vida de los pacientes.

### a. HORMONAS PANCREÁTICAS Y FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS<sup>46</sup>

#### 1. INSULINA

##### LA ESTRUCTURA DE LA INSULINA

La insulina es una molécula muy pequeña: Formada por 51 aminoácidos dispuestos en dos cadenas ( $\alpha$  y  $\beta$ ) unidos por enlace disulfuro. Contiene 254

átomos de carbono, 337 de hidrógeno, 65 de nitrógeno, 75 de oxígeno y 6 de azufre. Tiene un peso molecular de 5,808 kDal.

## SECRECIÓN DE INSULINA

La liberación de ésta hormona por parte de las células  $\beta$  ocurre de dos formas diferentes, la primera ocurre con un ritmo “basal” pequeño y la segunda con “picos” de liberación rápida cuando ocurren diversos estímulos, de los cuales el más importante es la presencia de glucosa.

Estímulos que producen la liberación de insulina: Azúcares, (glucosa, manosa), algunos aminoácidos (leucina, arginina), hormonas como el péptido-1 glucagonoide (GLP-1), el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), glucagón, colecistocinina y la actividad vagal.

Estímulos inhibidores de la secreción de insulina: Somatostatina, leptina y el incremento de la concentración de glucosa (glucotoxicidad) y ácidos grasos (lipotoxicidad) de larga evolución.

## DEGRADACIÓN DE LA INSULINA

El hígado y los riñones son los órganos primarios de eliminación. En una persona sana el 60% de la insulina es captada por el hígado debido a su situación de órgano final en el flujo sanguíneo portal, mientras que los riñones, por su parte eliminan el 35 al 40% de la hormona endógena. Sin embargo, en el caso de las personas diabéticas que reciben tratamiento con insulina exógena inyectada de manera subcutánea se invierten estos patrones.

La vida media de la insulina circulante es de 3 a 5 min.

## RECEPTORES DE INSULINA

Cuando la insulina se encuentra en la circulación se difunde hacia los tejidos, lugar en donde es fijada por receptores específicos de membrana; los principales órganos donde se encuentran estos son: hígado, músculos y tejido adiposo.

El receptor consiste en dos heterodímeros unidos con enlaces covalentes y cada uno contiene una subunidad  $\alpha$ , que puede considerarse como el “sitio de reconocimiento” y por lo que es completamente extracelular y otra subunidad llamada  $\beta$ , que recorre toda la membrana, ésta subunidad contiene una tirosina cinasa.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Cuando una molécula de insulina se une con las subunidades  $\alpha$  (extracelulares) provoca el acercamiento de las subunidades  $\beta$  (intracelulares), que al encontrarse a lo largo de la membrana, permiten la fosforilación mutua de los residuos de tirosina que están dirigidas a las proteínas citoplasmáticas.

Cuando ocurre la unión de la insulina con los receptores específicos se da una serie de fosforilaciones en forma de cadenas o cascadas, las cuales suceden todas al mismo tiempo. Las primeras proteínas por fosforilar son las proteínas “acopladoras” o sustratos de receptor insulínico (IRS), que a su vez se fijan a otras cinasas y las activan (predominantemente fosfatidilinositol-3-cinasa), con lo cual continúa una cascada de fosforilaciones. Otra cadena de fosforilaciones ocurre con la fijación de la proteína dos de fijación del receptor del factor de crecimiento, que “traduce” una señal a un factor que libera nucleótidos de guanina y al final de ésta cascada alterna se activa la proteína que fija GTP, la proteína ras y el sistema de proteína cinasa activado por mitógeno (MAPK). Otra más, involucra los dominios de homología 2 Src específicos (SH2); ésta cascada es importante, porque es el segundo mensaje insulínico y desencadena múltiples efectos dentro de los cuales se encuentra la translocación de los transportadores de glucosa (GLUT) a la membrana celular y como consecuencia aumenta la captación de dicho carbohidrato.

## EFFECTOS DE LA INSULINA EN LOS TEJIDOS

La insulina estimula almacenamiento de grasa y glucosa (reservas energéticas) e influye en el crecimiento celular y en las funciones metabólicas; esto, porque favorece la formación de glucógeno, actúa en la síntesis de proteínas lipólisis y

lipogénesis y activación de los factores de transcripción que intensifican la síntesis de DNA, así como el crecimiento y la división celulares.

## INSULINAS DISPONIBLES EN EL COMERCIO

A grandes rasgos podemos decir que existen 4 tipos diferentes de insulinas, clasificadas según el tiempo en el cual ejercen su acción en los tejidos. Estas son de rápida, breve intermedia y larga acción.

### I. ACCIÓN ULTRARÁPIDA

Insulina lispro, *Humalog*, Insulina aspartato *Novolog*, Insulina glulisina, *Shorant*

Estas insulinas son soluciones con pH neutro con pequeñas cantidades de zinc para mejorar su estabilidad y el tiempo que media hasta su fecha de caducidad.

Éstas insulinas fueron creadas mediante bioingeniería ya que se “invertieron” dos aminoácidos en la cadena B de la insulina: En el caso de la insulina lispro se prolina de la posición B28 fue cambiada a la B29 y la lisina en posición B29 fue cambiada a la posición B28. En la insulina aspartato se sustituye la prolina de B28 por un ácido aspártico de carga negativa. Mientras que en la insulina glulisina se sustituyó la lisina de B3 por aspargina y la lisina de B29 por ácido glutámico.

Al invertir estos aminoácidos no se interfiere con la fijación de la insulina en el receptor, ni en su vida media de circulación o en su inmunogenicidad, que son similares a la insulina simple humana. Lo que se consigue con esto, es disminuir la propensión a “autoagregarse”, prolongando la vida útil de la insulina en ampollitas.

En el caso de la insulina lispro, se utiliza criosol como conservador para estabilizarla en hexámeros. Así, cuando es inyectada en el tejido subcutáneo, se disocia con rapidez en monómeros y se absorben en un periodo corto de tiempo, ya que su acción inicia alrededor de 5 a 15 minutos y su actividad máxima se alcanza en un lapso de media hora.

Desde el momento en que se introdujo al mercado esta clase de insulinas, tuvieron la finalidad de suplir la respuesta posprandial inmediata que se perdía de forma característica en el paciente con DMT2 y que ahora es bien sabido corresponde a la acción de las incretinas.

## II. ACCIÓN BREVE O CORTA

Novolin R ordinaria, Humulin R ordinaria.

La insulina “Regular” es una hormona cristalina, soluble, de acción breve, con zinc, que en concentraciones grandes (como en el interior de la ampolla) comienza a aglutinarse, formando dímeros que se estabilizan alrededor de los iones zinc y que terminan disponiéndose en hexámeros. Ésta disposición es la que retrasa el lapso en que se alcanza la acción máxima ya que después de ser inyectada, el “depósito” comienza a “fragmentarse” primero en dímeros y después en monómeros. Su efecto se manifiesta en término de 30 minutos y alcanza su máximo entre 2 y 3 horas; por lo regular su acción dura entre 5 y 8 horas.

## III. ACCIÓN INTERMEDIA

(Insulina Protamina Neutra de Hagedorn o Isofánica)

Son suspensiones turbias con pH neutro con protamina como amortiguado en cantidades apropiadas para formar “complejos” con la insulina (de manera isofana), lo cual prolonga el tiempo de absorción y comienzo de actividad, ya que para poder iniciar su acción, la protamina debe ser degradada por enzimas hísticas proteolíticas. Ésta insulina muestra un comienzo de acción de 2 a 5 horas y la duración de la misma es de 4 a 12 horas.

Es importante remarcar que ésta insulina cuenta con una farmacocinética adversa ya que la variabilidad de absorción rebasa el 50% ya que el perfil de acción depende, en forma específica de la dosis empleada ya que pequeñas dosis tienen “picos” más tempranos y de menor altura además de una duración más breve en su acción, ocurriendo lo contrario en caso de dosis grandes.

#### IV. ACCIÓN LENTA (BASALES)

(Insulina detemir, *Levemir*, Insulina glargina, *Lantus*)

Son productos transparentes solubles de larga acción, es decir, que hay una fase en que su concentración plasmática es estable o en “meseta”.

La creación de la insulina glargina se consigue mediante la unión de dos moléculas de arginina al extremo carboxilo terminal de la cadena B y la sustitución de asparagina por glicina en la posición A21, lo que le da la característica de ser una solución ácida, que se precipita en el pH corporal más neutro en forma lenta después de la inyección subcutánea, lo que permite mantener pequeñas concentraciones de insulina circulante en la sangre durante más tiempo. El comienzo de su acción es lento (aproximadamente de 1 a 1.5 horas) y alcanza su máximo efecto después de 4 a 6 horas y persiste de 11 hasta 24 horas. Es importante aclarar que el pH que se le ha dado para conservar su solubilidad es extraordinariamente ácido (4.0), por lo cual no se debe de mezclar este tipo de insulina con otras formas de la hormona (para prevenir riesgo de contaminación y pérdida de eficacia deben utilizarse dos jeringas diferentes).

Ésta insulina debe aplicarse una vez al día, aunque se ha documentado el beneficio de dividir la dosis en dos, pero únicamente en aquellos pacientes que presentan sensibilidad o resistencia muy grandes al fármaco. Otro gran dilema en su aplicación ha sido si su administración debe ser por la mañana o por la noche. Para resolver este problema podemos tomar como referencia a Porcellati,<sup>47</sup> quien demostró un mayor beneficio en la aplicación nocturna por una mayor disminución en niveles de glucagón y lipólisis (medido a través de niveles de ácidos grasos libres y  $\beta$  hidroxibutirato), justificando su uso nocturno para prevenir el “efecto del alba”.

En el caso de la insulina detemir se elimina la treonina terminal de la posición B30 y se ha unido el ácido mirístico (cadena de ácidos grasos C-14) a la lisina de B29 terminal. Ésta modificación intensifica su autoagregación en tejido subcutáneo al igual que la fijación reversible a la albúmina, lo que prolonga su disponibilidad. El

inicio de su acción ocurre en 1 o 2 horas con una duración mayor a las 24 horas. Debe aplicarse 2 veces al día para que el nivel “basal” sea uniforme.

En la siguiente gráfica es un intento para facilitar la comprensión del tiempo de acción que tiene cada una de las insulinas disponibles comparándolas entre sí.



Tomado de Hormonas pancreáticas y fármacos antidiabéticos.

En: Farmacología básica y clínica B. G Katzung.

## 2. ANTIDIABÉTICOS ORALES

### I. SECRETAGOGOS DE INSULINA

#### i. SULFONILUREAS

#### MECANISMO DE ACCIÓN

Se fija a receptores de las células  $\beta$  con una alta afinidad de 140 kDa que están vinculados con conductos de potasio sensibles a ATP. Al inhibir la salida de iones de potasio se despolariza la membrana de la célula  $\beta$ , provocando apertura de los conductos de calcio regulados por voltaje, lo que ocasiona la entrada de este ion y la consecuente liberación de insulina.

No se ha aclarado el mecanismo por el cual se disminuye la concentración de glucagón sérico, pero probablemente ocurra de manera indirecta al encontrarse mayor liberación de insulina y somatostatina, que inhiben la secreción de las células  $\alpha$ .

Es importante mencionar que son eliminadas en un mayor porcentaje por el riñón, lo cual contraindica su uso en caso de nefropatía ya que se incrementa su vida media de eliminación y con ella, el riesgo de hipoglucemias importantes.

#### PRIMERA GENERACIÓN

- Clorpropamida, es el único fármaco de ésta generación que persiste en el mercado, a pesar de ser el agente en el cuál se presenta mayor frecuencia de hipoglucemias. Su vida media de 32 horas ya que se metaboliza lentamente en hígado además de que los productos de degradación conservan moderada actividad.

Dosis promedio de mantenimiento 250 mg al día en una sola toma por la mañana.

#### SEGUNDA GENERACIÓN

- Glibenclamida. La dosis inicial usual es de 2.5 mg/día, o menos, con una dosis clínica útil de entre 5 a 10 mg/día. No se recomiendan dosis mayores de 20 mg/día. La toma debe ser una vez al día por la mañana.
- Glipizida. Tiene la vida media más breve (2 – 4 horas) de todas las sulfonilureas. La dosis inicial recomendada es de 5 mg/día con una dosis diaria total máxima de 40 mg/día, aunque el máximo valor terapéutico se relaciona entre los 15 y 20 mg al día. Al igual que las demás debe ser ingerida una vez al día, por la mañana.
- Glimepirida. Éste fármaco es el que presenta un mayor tiempo de vida media (5 horas) además tener el mayor efecto hipoglucemiante a dosis mínimas (1 mg/día) la dosis máxima recomendada es de 8 mg/día.

#### ii. MEGLITINIDAS

Éste grupo de fármacos tiene prácticamente el mismo mecanismo de acción que las sulfonilureas ya que también regulan la salida de potasio a través de los conductos para éste ion, aunque a diferencia de lo que podría pensarse no tienen superposición con los fármacos anteriores ya que éstos poseen un sitio de fijación

propio a la célula  $\beta$  diferente (específico para meglitinida). Son eliminadas en el hígado por el CYP3A4 y finalmente son excretadas por los riñones. Es importante mencionar que, su estructura no contiene átomos de azufre, por lo cual puede ser utilizada por personas alérgicas al azufre o a alguna sulfonilurea. Otro uso clínico importante es la preferencia sobre las sulfonilureas para contrarrestar el pico posprandial inmediato debido a que presenta un pico de acción más rápido que éstas.

Repaglinida. El efecto máximo ocurre a la hora de haberla ingerido y su acción dura de 5 a 8 horas con una vida media de 1 hora. Debe ser ingerida al momento justo en que se inicia cada comida en dosis de 0.25 a 4 mg con una dosis máxima de 16 mg/día.

## II. BIGUANIDAS

Se han descrito múltiples mecanismos de acción, el primario es disminuir la producción de glucosa por el hígado, con la activación de la proteína cinasa activada por AMP. Dentro de los mecanismos menores podemos encontrar disminución de la gluconeogénesis por el riñón, lentificación de la absorción de glucosa en tubo digestivo y mayor conversión de glucosa en ácido láctico por acción de enterocitos, estimulación directa de glucólisis en tejidos, mayor extracción de glucosa desde la sangre y disminución de las concentraciones de glucagón en plasma. Con todo esto queda claro que no existe riesgo de hipoglucemias ya que no hay estimulación de las células  $\beta$  del páncreas.

Metformina. Tiene una vida media de 1.5 a 3 horas. No se une a proteínas, por lo tanto no es metabolizada y se excreta como compuesto activo en los riñones. Como bloquea la gluconeogénesis puede disminuir el mecanismo del ácido láctico, que en el caso de los pacientes con insuficiencia renal, al no excretar el fármaco, se corre el riesgo de presentar acidosis láctica. Las dosis varían desde 500 mg una vez al día hasta un máximo de 2.55 gramos fraccionado en 3 dosis, ya que la ingestión de una dosis mayor a 1 gr puede producir intensos efectos adversos

gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómito, molestias abdominales y diarrea). Al parecer también disminuye la absorción de vitamina B<sub>12</sub>.

Éste fármaco es uno de los pilares en el tratamiento de la DMT2 ya que ha demostrado disminuir el riesgo de afección macro y microvascular y ser eficaz para evitar la aparición de la DMT2 en personas con alto riesgo (obesos, edad mediana y alteración de carbohidratos en ayuno).

### III. TIAZOLIDINEDIONAS

Estos fármacos son considerados como antihiper glucemiantes eficaces en al menos el 70% de los pacientes que los utilizan por primera vez. Actúan en los ligandos del proliferador de peroxisoma/receptor gamma activado (PPAR- $\gamma$ ), que forman parte de la superfamilia de receptores nucleares de esteroides y hormonas tiroideas que se encuentran en músculos, grasa e hígado. Éste tipo de receptores modulan la expresión de genes que interviene en el metabolismo de lípidos y glucosa, transducción de señales de insulina y diferenciación de adipocitos en otros tejidos. El sitio más importante de acción ocurre en el tejido graso, ya que se estimula la utilización de glucosa y modula la síntesis de hormonas lipídicas o citosinas y otras proteínas que intervienen en la regulación de energía. También se ha observado que son beneficiosas en la prevención de la DMT2 con una disminución de hasta el 75% en la incidencia en personas prediabéticas.

Se ha aprobado su uso como monoterapia o en combinación con metformina, sulfonilureas, análogos de las incretinas e insulina. Un efecto adverso común es la retención de líquidos que asume la forma de anemia leve o edema periférico, además de que se ha relacionado con discreta disminución de la masa ósea y aumento en el riesgo de fracturas.

- Pioglitazona. Se absorbe en término de 2 horas. La ingestión de alimentos interviene en su absorción pero no en la biodisponibilidad total. Al tener actividad también de tipo PPAR- $\alpha$  ayuda a la disminución de triglicéridos de manera más intensa que la rosiglitazona, además de que también se ha visto relacionado con la disminución en la mortalidad por trastornos

macrovasculares agudos. Los efectos adversos que se han observado son asociación con cáncer de vejiga y edema macular transitorio. Se puede ingerir una vez al día, la dosis de inicio por lo regular es de 15 a 30 mg/día con una dosis máxima de 40 mg/día.

- Rosiglitazona. Se absorbe en un plazo muy breve y se fija ávidamente a proteínas. La dosis usual es de 4 a 8 mg al día en una o dos tomas, manteniendo una vigilancia estrecha al iniciar el tratamiento, ya que se le ha asociado con complicaciones cardiovasculares e incluso aumento de riesgo por mortalidad cardiovascular.

#### IV. INHIBIDORES DE GLUCOSIDASA $\alpha$

La acarbosa y el miglitol son inhibidores “competitivos” de las glucosidasas  $\alpha$  intestinales. Esto quiere decir que, retrasan la absorción posprandial de almidones y disacáridos disminuyendo las oscilaciones y variaciones posprandiales de glucosa.

Dicho de otra forma, las glucosidasas son enzimas que facilitan la degradación de azúcares complejos y su posterior absorción en la mucosa intestinal y éstos fármacos, al inhibir esta acción evitan en primera instancia la absorción de azúcares y por consecuencia también su concentración sanguínea; con lo que se ahorra insulina.

Se ha comprobado que el empleo de estos fármacos en personas prediabéticas impide satisfactoriamente en un número importante de casos su progresión a DMT2, ayuda a la restauración de la función de células  $\beta$  y disminuyen la frecuencia de enfermedades cardiovasculares e hipertensión. Su uso está aprobado como fármaco único o en combinación con sulfonilureas o insulina. La dosis necesaria es de 25 a 100 mg preprandiales, ese esquema debe iniciarse con la dosis mínima e incrementarse lentamente.

Los efectos adversos son gastrointestinales (flatulencia, diarrea y dolor abdominal); como consecuencia de carbohidratos no digeridos en el colon que se fermentan hasta la forma de ácidos grasos de cadena corta.

## V. ANÁLOGOS DEL GLP-1

Como se menciona anteriormente, el eje entero-insulinar está a cargo de la acción de las incretinas, quienes en pacientes sanos es el responsable del 50% al 70% de la secreción de insulina, disminuyen la demanda de insulina y la producción de glucagón por las células  $\alpha$ , además de que incrementan la sensación de saciedad.

- Exenatida: se absorbe de igual manera en cualquier sitio de inyección, brazo, abdomen o muslo, en cuestión de 2 horas alcanza su máxima absorción y su acción dura aproximadamente 10 horas.

A pesar de que ser excretado por vía renal, sólo se necesita ajustar la dosis si el índice de FG es menor a 30 ml/min. La dosis mínima diaria es de 5 $\mu$ g dos veces al día con una dosis máxima de 10 $\mu$ g también cada 12 horas. Su uso está aprobado como complemento del tratamiento con metformina o sulfonilureas. Sus principales efectos adversos son gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) que disminuyen gradualmente con el uso constante.

- Liraglutida:<sup>48</sup> Presenta una homología de 97% con el GLP-1 y se administra una sola vez al día ya sea en combinación con metformina, una sulfonilurea o la combinación metformina-sulfonilurea o metformina-tiazolinediona.

Los beneficios observados son: pérdida de peso significativa y mantenida en tiempo, disminución de la presión arterial, mejoría de las células  $\beta$  y reducción de otros factores de riesgo cardiovascular.

A diferencia del fármaco anterior que debe aplicarse 60 minutos antes de las 2 comidas más importantes, la liraglutida se administra independientemente del horario de los alimentos. Se debe de iniciar con 0.6 mg al día por lo menos durante una semana, para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal y disminuir los efectos gastrointestinales adversos. Después de la primera semana se incrementa la dosis a 1,2 mg cada 24 horas, misma que se incrementará gradualmente hasta obtener cifras de HbA1c ideales o hasta alcanzar la dosis máxima (1,8 mg cada 24 horas).

- Lixisenatida: Es el miembro más reciente, ya que en el año 2013 fue aprobado para su uso por parte de la Agencia Europea de Medicamentos. Ese mismo año se autoriza su venta en nuestro país por parte de la COFEPRIS tras verificar su efectividad y seguridad.<sup>49</sup>

## VI. INHIBIDORES DE LA DPP-IV<sup>50</sup>

La dipeptidilpeptidasa-IV es una enzima que degrada las incretinas y otras moléculas similares a la GLP1 al dividir las a nivel del aminoácido alanina situado en posición 2 del extremo amino terminal, lo que los convierte en fragmentos actínicos inactivos.

Éste grupo de fármacos inhibe de manera competitiva a la DPP-IV, su acción principal es incrementar las concentraciones circulantes de GLP-1 y de GIP, con lo que al final se disminuyen las variaciones posprandiales de la glucemia al incrementar la secreción de insulina mediada por glucosa y también se disminuye la concentración de glucagón. Al ser excretados por vía renal (en mayor porcentaje) es necesario ajustar la dosis en caso de ERCT.

- Sitagliptina. Su biodisponibilidad rebasa el 85%, su vida media es de 8 a 14 horas y el 80% de los metabolitos se excretan por vía renal. La dosis diaria recomendada es de 100 mg en una sola toma.
- Vidagliptina. Se absorbe en aproximadamente 1.5 horas o hasta 2.5 con los alimentos, aunque esto no afecta su biodisponibilidad que también es de 85%. La vida media es de aproximadamente 3 horas. Su excreción es renal (85%) y en heces. La dosis recomendada va de 50 a 100 mg al día en una o dos tomas al día.
- Saxagliptina. Su punto máximo de absorción se alcanza a las 2 horas y tiene una vida media de 4 (2 a 5) horas, la comida rica en grasas favorece su absorción, su excreción sucede por vía hepática y renal (75%). La dosis usual recomendada como monoterapia o terapia combinada va de 2.5 a 5 mg al día en una sola toma.

- Alogliptina. La concentración plasmática máxima tras la ingestión se consigue a las 1.5 horas, con una biodisponibilidad que supera el 90%, su vida media va de 12 a 21 horas, la excreción es primordialmente renal (63%). La dosis es de 12,5 a 25 mg al día en una sola dosis.
- Linagliptina. La concentración plasmática máxima ocurre a las 1.5 horas, tiene una menor biodisponibilidad (30%), la vida media supera las 20 horas y es el único fármaco cuya excreción renal es mínima (5%). La dosis usual es de 5 mg una vez al día.

## VII. INHIBIDOR DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2<sup>51</sup>

Uno de los mecanismos fisiopatológicos de la DM2 es el aumento en la reabsorción de glucosa en el segmento contorneado del túbulo proximal dado por el cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2).

Además de un descenso aproximado de la HbA1C de hasta -0.89% en promedio, también poseen acciones no glucémicas favorables para los pacientes como reducción de la presión arterial tanto sistólica como diastólica, pérdida de peso, reducción de las concentraciones de ácido úrico (10%).

El mecanismo de acción de éstos nuevos fármacos, como su nombre lo dice es evitar la reabsorción de glucosa por parte del riñón, provocando glucosuria y menor concentración de glucosa sanguínea inhibiendo de manera selectiva los SGLT2.

Todos tienen una farmacocinética similar, son absorbidos transcurrida una hora de su administración oral para alcanzar una concentración máxima en plasma en 1.5 horas después de su ingestión, tienen una fijación de proteínas mayor al 90% siendo metabolizadas por el hígado y eliminadas por el riñón. Debido a la vida media que poseen los tres agentes disponibles, está indicada una sola dosis al día ya sea como monoterapia o en combinación con cualquier otro fármaco. No debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (TFG <45 ml/min).

- Dapaglifozina es el fármaco más desarrollado hasta el momento. Tiene una vida media de aproximadamente 16 horas. La glucosuria reportada es dosis-dependiente, con mejores resultados clínicos demostrados con dosis de 2,5, 5 y 10 mg, pero sólo existe la presentación de 10 mg en el mercado.
- Canaglifozina: Su vida media de eliminación es de 13.1 horas. La dosis es de 100 a 300 mg.
- Empaglifozina: concentración máxima a las 1.5 horas, vida media de eliminación 8.7 horas. La dosis va de 10 a 25 mg.

#### b. NUEVAS PAUTAS DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO<sup>43</sup>

La metformina será siempre el fármaco de primera elección, siempre y cuando: 1) sea tolerada de manera adecuada, 2) no esté contraindicada o 3) el paciente no sea candidato a tratamiento inicial con insulinoterapia (cuyos criterios se enumeran a continuación). Se ha documentado a lo largo de los años el beneficio de inicio temprano con metformina, aún en el momento en que es suficiente el cambio de hábitos.

Si iniciada la monoterapia con metformina transcurren 3 meses sin alcanzar niveles óptimos de glucosa en sangre, se deberá agregar otro agente farmacológico, el cual se elegirá de acuerdo a las características específicas de cada paciente dentro de las cuales se incluyen la necesidad de pérdida de peso, los potenciales efectos adversos e incluso la preferencia del paciente. También se recomienda iniciar con ésta terapia combinada si al momento del diagnóstico el paciente presenta una HbA1c  $\geq 9\%$ .

Si después de iniciada esta terapia combinada vuelven a ocurrir 3 meses sin obtener resultados favorables, se pasará a un esquema de 3 fármacos, donde se usará la metformina, el fármaco agregado de segunda intención y un tercero perteneciente a otro grupo farmacológico.

Si nuevamente ocurren 3 meses sin una disminución aceptable de la concentración de glucosa en sangre se pasará a esquema con insulina basal con

antagonista de los receptores GLP-1 y metformina o al esquema insulínico “basal-bolos” más metformina.

Los criterios para iniciar de manera inmediata con insulinoterapia (combinada o no) son: reciente diagnóstico de DMT2 en un paciente con marcada sintomatología y/o niveles elevados de glucosa ( $\geq 300$  mg/dl) o HbA1c ( $\geq 10\%$ ).

Dentro de los esquemas más recomendados en insulinoterapia se encuentra el uso de insulina lenta (inicio temprano) a dosis mínimas, aproximadamente 0.2 UI/Kg/día en una sola aplicación por la noche para mantener concentraciones basales ideales en caso de que el paciente aún conserve cierta funcionalidad de las células  $\beta$ , e incrementar de acuerdo a la respuesta metabólica del paciente, (generalmente se recomienda el aumento de 2 UI hasta alcanzar metas establecidas). O el esquema llamado “basal-bolos” en el cual se simula una concentración fisiológica basal con la aplicación de insulina lenta y la aplicación de insulina rápida con cada alimento para disminuir los picos posprandiales, que serán calculados de acuerdo al tipo de alimento que consuma el paciente

#### PUNTOS A CONSIDERAR

- Es importante aclarar que el esquema anterior es una sugerencia general en el inicio del tratamiento a pacientes de reciente diagnóstico, pero se deben de considerar diversos factores que influyen en la toma de decisiones como el hecho de presentar pre-diabetes, en cuyo caso debe de iniciarse con cambio en el estilo de vida y si se considera necesario, con monoterapia a base de metformina, lo cual se encuentra perfectamente sustentado.
- Todos los médicos debemos tener bien presente que el propósito básico del tratamiento es mantener el correcto funcionamiento metabólico del paciente, conservando la funcionalidad de la célula  $\beta$  y disminuyendo la resistencia a la insulina. Logrando esto, también se alcanza la limitación de las complicaciones e incluso llegan a revertirse.
- Una de las recomendaciones para iniciar insulina basal es alcanzar la normalización de glucosa en ayuno.

- Al formar parte del síndrome metabólico, la DMT2 presenta diversas comorbilidades, cuyo tratamiento tiene una importancia equitativa al de la DM.
- Es importante tener siempre en mente las metas de control establecidas por las guías internacionales y la flexibilidad que se debe tener para cada paciente. Respecto a los criterios de control para DM se considera, según la ADA a un paciente en adecuado control cuando los niveles de HbA1C son  $\leq$  a 7%, cuando son pacientes sin comorbilidades importantes o no presentan un curso crónico de la enfermedad, y en caso de ser así, se permiten concentraciones de HbA1C de hasta 8%, como en el caso de los adultos mayores que además de presentar daño endotelial por cronicidad de la enfermedad y diversas comorbilidades, tienen un mayor riesgo de hipoglucemia. Es importante mencionar que la AACE también presenta cierta flexibilidad con esta clase de pacientes, pero con una HbA1C de 6.5% como corte de referencia. En el caso de la hipertensión arterial sistémica, debe considerarse paciente controlado aquel con cifras  $<140/90$  mm/Hg. Si el paciente presenta dislipidemia, debe tener niveles de colesterol total  $<200$  mg/dl, HDL  $>50$  mg/dl, LDL  $<50$ mg/dl y triglicéridos  $< 150$  mg/dl. Y finalmente el IMC de todos los pacientes debe ser  $< 24$ .

A continuación se presenta un esquema presentado en la gaceta Diabetes Care en su edición de enero 2015 que desea ilustrar los pasos a seguir en cuanto a terapia farmacológica.

Tabla 10. Recomendaciones generales de la ADA en terapia antihiper glucémica para DMT2

Alimentación saludable, control de peso, incremento en la actividad física y educación en diabetes.

	<b>Metformina</b>					
Monoterapia						
Eficacia	alta					
Menor riesgo	disminución del riesgo					
Peso	neutral/pérdida					
Efectos adversos	gastrointestinales/acidosis láctica					
Costo	bajo					
	Si no se alcanzan las metas en HbA1C después de 3 meses de monoterapia, debe iniciar terapia combinada de dos fármacos. (el orden en que se encuentran mencionadas las combinaciones no indican preferencia, debe elegirse la mejor opción de acuerdo a cada paciente)					
Terapia combinada	Metformina más Sulfonilurea	Metformina más Tiazolidinediona	Metformina más Inhibidor de DPP-4	Metformina más Inhibidor SGLT2	Metformina más Agonista de receptores GLP-1	Metformina más Insulina (basal)
Eficacia	alto	alto	intermedio	intermedio	alto	la más alta
Menor riesgo	riesgo moderado	bajo riesgo	bajo riesgo	bajo riesgo	bajo riesgo	alto riesgo
Peso	aumento	aumento	ninguno	pérdida	pérdida	aumento
Efectos adversos	hipoglucemia	edema, HF, Fes	raros	GI, deshidratación	GI	hipoglucemia
Costo	bajo	bajo	alto	alto	alto	variable
	Si no se alcanzan las metas en HbA1C después de 3 meses con terapia de 2 fármacos, debe iniciar terapia combinada de 3 fármacos. (el orden en que se encuentran mencionadas las combinaciones no indican preferencia, debe elegirse la mejor opción de acuerdo a cada paciente)					
Triplic terapia	Metformina más Sulfonilurea más TZD o I-DPP-4 o I-SGLT2 o RA-GLP-1 o Insulina	Metformina más Tiazolidinediona más SU o I-DPP-4 o I-SGLT2 o RA-GLP-1 o Insulina	Metformina más Inhibidor de DPP-4 más SU o TZD o I-SGLT2 o Insulina	Metformina más Inhibidor SGLT2 más SU o TZD o I-DPP-4 o Insulina	Metformina más Agonista de receptores GLP-1 más SU o TZD o Insulina	Metformina más Insulina (basal) más TZD o I-DPP-4 o I-SGLT2 o RA-GLP-1
	Si no se alcanzan las metas en HbA1C después de 3 meses con triple terapia de fármacos cambiar a terapia con insulina. Si se usaba RA-GLP-1 aumentar insulina basal, en caso de contar con insulina basal aumentar RA-GLP-1 o insulina preprandial. En pacientes refractarios al tratamiento considerar aumentar una tiazolidinediona o inhibidor de la SGLT2.					
Combinación de terapia inyectable	Metformina Más Insulina basal o Insulina preprandial o RA-GLP-1					

Tomado de Standards of Medical Care in Diabetes 2015

## vi. COMPLICACIONES

Un elemento indispensable sobre el conocimiento de la DM es la comprensión del impacto vascular que provoca la hiperglucemia crónica produciendo complicaciones macrovasculares y microvasculares. Dentro de las primeras se encuentran la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial obstructiva periférica; mientras que en las segundas encontramos la neuropatía, retinopatía, nefropatía y la isquemia de extremidades inferiores. Cabe mencionar en este punto, nos centraremos en las complicaciones microvasculares y más específicamente en la nefropatía diabética.

### a. MACROVASCULARES<sup>52</sup>

Los mecanismos que condicionan las diversas complicaciones son múltiples e involucran tanto alteraciones metabólicas, estructurales, proaterogénicas y protrombóticas.

Estas alteraciones son los agentes vasoconstrictores (vasodilatación mediada por el endotelio, disminución de la actividad enzimática de la óxido nítrico sintetasa endotelial y de la disponibilidad del óxido nítrico y liberación de angiotensina-II y endotelina-I), la infiltración leucocitaria a la íntima arterial (provocada de forma indirecta por el daño endotelial de los agentes vasoactivos mediante la expresión de moléculas inflamatorias), la liberación de radicales libres de oxígeno y citoquinas que reducen la síntesis de colágeno por las células del músculo liso vascular y aumentan la producción de metaloproteinasas de matriz, la alteración de funciones plaquetarias y de la coagulación, el incremento de la agregabilidad y adhesión plaquetaria y la glicosilación de proteínas plaquetarias, lo que en conjunto compromete la estabilidad de la cápsula fibrosa de la cápsula aterosclerótica y favorecen su ruptura.

Además, debemos recordar, como se menciona en el punto correspondiente a la alteración hepática (1.IV.i.b), la modificación en el metabolismo del colesterol condiciona la formación de LDL y VLDL densos que tienen una mayor infiltración

en las paredes vasculares, lo cual inicia la cascada característica del daño vascular y aterogénesis.

### 1. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

Es una de las manifestaciones de la aterosclerosis que afecta a diferentes lechos vasculares y es un marcador de riesgo aterotrombótico en otros territorios. Es por esto que un paciente con enfermedad arterial periférica (EAP) tiene un riesgo 3.1 veces superior de fallecer por cualquier causa y específicamente 6,6 veces mayor de fallecer a consecuencia de la enfermedad arterial coronaria (EAC), sin mencionar que también se eleva el riesgo de amputación de 7 a 15 veces.

Por tal motivo es necesario actuar siempre de manera preventiva y evitar así las terapias curativas o paliativas.

### 2. ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA.

El ser portador de DMT2 no es sinónimo de enfermedad cardiovascular, pero si debe considerarse como un factor de riesgo ya que una persona diabética sin eventos coronarios tiene la misma probabilidad de presentar infarto del miocardio (IM) que aquellos pacientes quienes ya han presentado un IM previo sin DM, por lo cual deben ser tratados como si fuesen cardiópatas isquémicos conocidos.

Se ha demostrado placas ateroscleróticas en pacientes con DM similares a las de aquellos cardiópatas isquémicos sin DM.

Además del riesgo presentado por estos pacientes siempre se debe mantener en cuenta que debido a la pérdida de la sensibilidad nociocéptica la presentación clínica de éstos eventos será atípica en la mayoría de los casos, por lo cual se debe de mantener una vigilancia estrecha tanto en pacientes sintomáticos como en aquellos que permanecen asintomáticos.

### 3. ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

El riesgo de enfermedad vascular cerebral (EVC) es marcadamente elevado entre los pacientes con DM y es la causa más común de morbilidad a largo plazo

(primordialmente para el tipo isquémico), además de que la mortalidad en el período agudo del ictus tienen la mayor mortalidad, los peores resultados neurológicos y mayor probabilidad de incapacidades de tipo severo.

#### b. MICROVASCULARES<sup>53,54</sup>

La hiperglucemia crónica compromete el metabolismo por medio de varias vías dentro de las cuales encontramos a la del sorbitol los polioles, la fructosa y las hexosaminas como las más importantes para la formación de productos finales de la glicosilación avanzada y especies reactivas de oxígeno, reducción de la eliminación de radicales libres y disfunción endotelial con daño neuronal.

La vía de los polioles y actividad de la aldosa-reductasa

La aldosa reductasa (AR) es una enzima encargada de catalizar una gran cantidad de compuestos dentro de los cuales se encuentran las hexosas. Se localiza en el citosol de las células de diversos órganos y tejidos como el ojo (epitelio corneal, cristalino y pericitos renales), en el riñón (podocitos, células mesangiales, epitelio tubular), y en los nervios periféricos (axones y células de Schwann). Durante los períodos de hiperglucemia y la producción creciente de sorbitol se activa la AR, que es el primer paso para la disminución de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), lo que condiciona una interferencia con la vía glicolítica normal y posteriormente, el sorbitol es metabolizado en fructosa por acción de la sorbitol-deshidrogenasa.

A lo largo de todo este proceso, suceden cuatro fenómenos: producción de sorbitol (que produce aumento de la presión osmótica intracelular o daño por edema celular), producción de fructosa, disminución de NADPH y aumento de la NADH, todos ellos inductores de daño celular en los tejidos mencionados (ojo, riñón y nervios periféricos).

Lo anterior indica que la activación de la AR produce daño celular por medio de diversos mecanismos como la activación de la PKC y la glicosilación proteica.

## La proteína kinasa C

Es la enzima que tiene la capacidad de fosforilar las proteínas responsables de la transducción de señales intracelulares para la regulación de diversas funciones vasculares (contractilidad, el flujo, la proliferación celular y la permeabilidad vascular).

La isoforma PKC- $\beta$ 2 tiene una marcada actividad en las células endoteliales de retina y riñón cuando éstas son expuestas a la hiperglucemia ya que es la activadora de la fosfolipasa A2, con lo que se incrementa la producción de prostaglandina PGE2 y de Tromboxano-A2, afectando así la permeabilidad endotelial y la respuesta a la Angiotensina II (AII) en el músculo liso vascular.

## Productos avanzados de la glicosilación (AGEs)

La glicosilación avanzada es un proceso no enzimático por el cual se unen azúcares reductores a las proteínas. Esto no ocurre de una sola forma, ya que se han descrito por lo menos tres procesos diferentes: 1) unión por adición del grupo carbonilo del azúcar al grupo amino de la proteína, formando la denominada base de Schiff, que es un proceso rápidamente reversible. 2) Reordenamiento de los enlaces químicos, dando lugar a un producto más estable (producto de Amadori). 3) Formación de AGEs a través del compuesto de Amadori.

Como mencionamos anteriormente los AGEs actúan a nivel renal, esto porque existen receptores específicos (RAGE) en podocitos, células endoteliales y musculares lisas, células mesangiales y células epiteliales tubulares.

La unión de AGEs a estos receptores determina la activación de diversas vías de señalización intracelular, y la generación de especies reactivas de oxígeno, activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NF $\kappa$ B), liberación de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukinas (IL) 1 y 6, y la expresión de moléculas de adhesión y factores de crecimiento, como el TGF- $\beta$  o el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

## Estrés oxidativo

Las especies reactivas de oxígeno (EROs) se ven incrementadas en los períodos de hiperglucemia y como consecuencia, las defensas antioxidantes enzimáticas (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, catalasa) y no enzimáticas (glutacion, ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol) son insuficientes. La presencia de estos EROs provoca importantes acciones, como peroxidación lipídica, oxidación de proteínas, daño de ácidos nucleicos, inducción de factores de transcripción como NF $\kappa$ B, estimulación de la hipertrofia y proliferación celular, o inducción de apoptosis.

## Factores de crecimiento

El fenómeno de inflamación es uno de los factores predominantes en el daño endotelial y como es bien sabido se involucran numerosas citokinas inflamatorias, pero también debemos recordar que siempre van acompañadas de factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) de los cuales se ha demostrado tienen un papel importante en la génesis inflamatoria y el consecuente daño tisular.

### Factor de crecimiento transformante- $\beta$

El TGF- $\beta$  representa uno de los factores biológicos con mayor capacidad de generación de fibrosis mediante una acción inductora de la síntesis de procolágeno y colágeno, la generación de matriz extracelular-intersticial, así como de la inhibición de la degradación del colágeno por medio de la activación del PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno).

### Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)

El VEGF es un potente mediador angiogénico endotelial que es estimulado por diversos elementos comúnmente presentes en la patogenia de la DM (AGEs, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), TGF- $\beta$ , IL-1 e IL-6).

## Factor de crecimiento del tejido conectivo

El CTGF es una citoquina que pertenece a una familia de proteínas modulares multifuncionales que actúan como moléculas asociadas a la matriz extracelular y regulan diversos procesos como la adhesión, migración, mitogénesis, diferenciación y supervivencia celular.

El CTGF favorece el daño glomerular a través de un aumento en la producción de proteínas de la matriz extracelular y de la inducción de cambios en la estructura del citoesqueleto.

## Sistema renina-angiotensina

El SRA es un mecanismo fundamental en el daño renal y vascular, principalmente por medio del efecto vasoconstrictor de la Angiotensina II que predomina en arteriolas eferentes del glomérulo que condiciona aumento en la presión capilar glomerular y, como consecuencia, una mayor ultrafiltración de proteínas plasmáticas que llevará a la proteinuria. La Angiotensina II también contribuye de manera directa a la progresión de la enfermedad renal mediante efectos no hemodinámicos, ya que tiene efectos parecidos a los de una citokina pues favorece el crecimiento celular, la inflamación y la fibrosis.

Además de lo mencionado el SRA mantiene diversas funciones metabólicas como el control de la presión arterial (PA) y el balance hidroelectrolítico por medio de la interacción funcional del corazón, vasos sanguíneos y riñones.

## Inflamación

Las citoquinas poseen acciones autocrinas, paracrinas y yuxtacrinas, con un importante papel inmunoregulatorio, pero también con significativos efectos pleiotrópicos. Estas moléculas, en el caso de los pacientes diabéticos son producidas por las células endoteliales, mesangiales y tubulares.

### Interleukina-1

Esta citoquina se relaciona con el incremento en la expresión y síntesis de factores quimiotácticos y moléculas de adhesión a nivel de las células endoteliales y mesangiales, anormalidades hemodinámicas intraglomerulares, disregulación en la síntesis de ácido hialurónico en las células epiteliales tubulares y con el aumento de la permeabilidad endotelial.

### Interleukina-6

Ha sido relacionada en la producción de alteraciones en la permeabilidad endotelial, la inducción de proliferación de las células mesangiales y el incremento de la expresión de fibronectina. Los niveles de IL-6 a nivel renal se relacionan de forma directa con la severidad del daño glomerular.

### Interleukina-18

Se ha mostrado que los niveles séricos elevados de IL-18 pueden ser un predictor de disfunción renal en pacientes diabéticos con normoalbuminuria.

### Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$

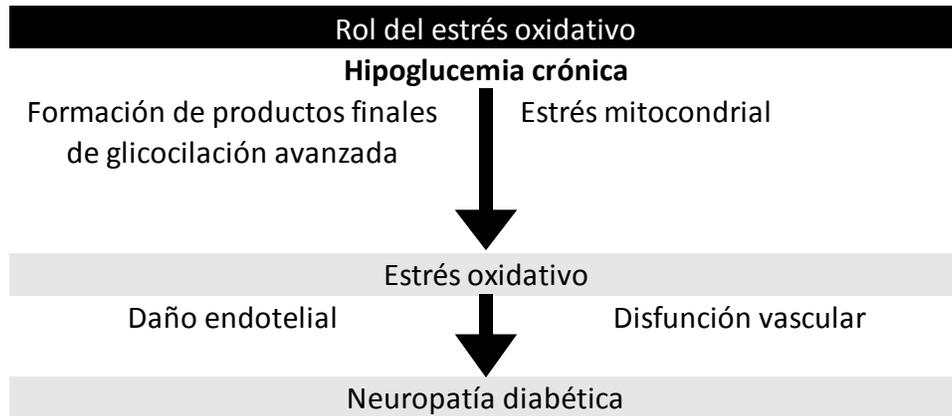
El TNF $\alpha$  es una molécula con efecto citotóxico directo sobre las células renales, inducción de apoptosis, alteración en la hemodinámica intrarenal, incremento en la permeabilidad endotelial o inducción de estrés oxidativo. Y cuyos niveles se han visto aumentados se relacionan con alteraciones iniciales en el desarrollo de la ND, como la hipertrofia renal y la hiperfiltración.

## 1. NEUROPATÍA DIABÉTICA

La hiperglucemia sostenida HbA1C >9% reduce la densidad de la fibra nerviosa, deteriora la velocidad de conducción, condiciona stress oxidativo que provoca liberación y activación de aniones superóxido y peróxido de hidrógeno y el cese de

la neuroprotección celular por parte de la mitocondria por cambios de flujo sanguíneo neuronal.

Tabla 11. Factores implicados en la fisiopatología de la nefropatía diabética.



Tomado de "Complicaciones microvasculares de la diabetes" Valero et al.

## 2. RETINOPATÍA

Tiene su origen en áreas de nula perfusión capilar por la pérdida de los pericitos murales y engrosamiento de la membrana basal; ambos procesos vasculares que como ya mencionamos son provocados por la exposición prolongada a la hiperglucemia.

## 3. PIE DIABÉTICO

Es una complicación que al igual de las demás, depende de las alteraciones microvasculares, pero es importante establecer que en cada paciente dichas alteraciones producen daño a través de diferentes vías; ya sea por medio de la afección neuropática (pérdida de la sensación superficial y/o profunda), de la afección vascular (aterosclerosis de medianos y/o pequeños vasos del pie) o mediante una base etiopatogénica mixta: neuropática, isquémica e infecciosa.

## 4. NEFROPATÍA DIABÉTICA

El desarrollo y progresión de la enfermedad renal asociada a la diabetes, así como las demás complicaciones anteriormente relacionadas está siempre ligado a un mal control por la hiperglucemia crónica; así que para comprender la esencia de la

ND debemos entender a fondo los procesos en el daño microvascular antes mencionados.

## SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA<sup>55</sup>

En la actualidad es imposible predecir qué pacientes son susceptibles de desarrollar ND, pero se han observado genes asociados a una predisposición de ND (cromosomas 7, 10, 14 y 18) en las regiones (7q21.3), (10p15.3), (14q23.1) y (18q22.3), lo cual indica la relevancia de estudiar los genes contenidos en estas regiones cromosómicas en relación a la identificación de genes de susceptibilidad para la ND.

### I. DIAGNÓSTICO

La nefropatía diabética puede ser concebida como la consecuencia final en la interacción de cambios metabólicos y hemodinámicos que en conjunto provocan daño renal tanto de manera directa afectando el potencial de filtración, como de manera indirecta con la liberación de citocinas. La alteración funcional más importante se desarrolla a partir de la microangiopatía que afecta principalmente a los glomérulos como a los pequeños vasos.<sup>53</sup>

La historia natural de la nefropatía según la Fundación Nacional del Riñón (NKF por sus siglas en inglés) ha sido didácticamente categorizada en 5 estadios de daño renal determinados de acuerdo al grado de filtración glomerular, estimado por las ecuaciones de Cockcroft-Gault y la derivada del estudio "Modification on Diet in Renal Disease" (MDRD) que además de permitir la clasificación en estadios han evidenciado la existencia de un gran número de pacientes con enfermedad renal "oculta".<sup>56</sup>

Debe tenerse en cuenta que el principio de la nefropatía ocurre alrededor de 10 años después del inicio de la DMT2 y que existen diversas comorbilidades que deben considerarse como factores predictivos (hipertensión arterial) o factores agravantes (dislipidemias)<sup>43,44</sup> para poder disminuir de manera dramática tanto la incidencia como la morbimortalidad de este estado patológico con detecciones

tempranas y un tratamiento adecuado de cada patología, además de un monitoreo anual de la función renal.<sup>43,44</sup>

Existen diversos biomarcadores para vigilar la función tubular renal, mencionados a continuación.

Nitrógeno ureico (BUN por las siglas en inglés de Blood Urean Nitrogen).<sup>31</sup>

Es una sustancia que se excreta por los riñones en forma normal ya que es el producto del metabolismo de las proteínas y al igual que los muchos marcadores, se encuentra elevado cuando el riñón comienza a perder su capacidad de filtración. Su valor normal es de 7 a 20 mg/dl.

Creatinina e Índice de Filtración Glomerular basado en creatinina sérica.<sup>31</sup>

La creatinina sérica es el metabolito primario de la creatinina, que en su mayoría se encuentra en el músculo esquelético. Se ha propuesto que la disminución de creatinina sérica se asocia con un riesgo elevado de desarrollar DMT2 ya que el músculo esquelético es precisamente un tejido primario en la acción de la insulina y si existe menor cantidad de músculo esquelético y por ende menor número de receptores para la acción de insulina se favorece la resistencia a ésta hormona.

El índice de filtración glomerular es la mejor forma para determinar el grado de función que tienen los riñones, actualmente existen dos métodos comúnmente utilizados para determinar éste grado de función, la depuración de creatinina y la estimación de filtrado glomerular por fórmula de Crockoff-Gault.

La depuración de creatinina requiere recolección de orina en 24 horas y una muestra sanguínea tomada dentro de esas 24 horas para poder ser calculada con la siguiente fórmula:  $DC = \frac{\text{Creatinina en orina } (\mu\text{moles/l}) \times \text{Volumen urinario (ml/min)} \times 1.73}{\text{Creatinina sérica } (\mu\text{moles/l}) \times \text{superficie corporal m}^2}$ . Esto quiere decir que se comparan las concentraciones de creatinina que han sido eliminadas por la orina y la cantidad que permanece en sangre, para valorar si los riñones aún conservan la capacidad de eliminar metabolitos.

La fórmula de Crockoff-Gault es una ecuación que considera edad, género, peso y únicamente los niveles de creatinina sérica que nos puede ayudar a determinar de una mejor manera el nivel de funcionalidad que tienen los riñones. Desafortunadamente tiene un amplio rango de error en pacientes con obesidad. La fórmula es la siguiente:  $FG = [140 - (\text{edad en años})] \times \text{peso (Kg)} \times (1.23 \text{ en hombres o } 1.04 \text{ en mujeres}) \times (1.73/\text{superficie corporal}) / \text{Creatinina sérica } (\mu\text{mol/L})$ .

La Modificación Dietética en Enfermedad Renal (MDRD por las siglas en inglés de Modification of Diet in Renal Disease) recomienda la fórmula que hasta el momento es la más ampliamente recomendada que no tiene se ve afectada por el peso del paciente y considera también la etnia del paciente. La fórmula es la siguiente:  $FG = 175 \times [\text{Creatinina sérica (mg/dl)}]^{-1.154} \times (\text{edad en años})^{-17.203} \times (0.742 \text{ en el caso de ser mujer o } 1.212 \text{ en caso de ser afroamericano})$ .

Estadio	Descripción	Filtrado ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Comentario
1	Hiperfiltración y nefromegalia	>90	Hay excreción urinaria de albúmina, presión arterial normal.
2	Lesiones glomerulares tempranas	60-89	Tasa de filtración glomerular puede estar normal o aumentada
3	Nefropatía diabética incipiente	30-59	Se caracteriza por el inicio de la microalbuminuria (30-300µg/24 hrs). Filtración glomerular por debajo de 60 mg/min y tensión arterial normal
4	Nefropatía clínica	15 - 29	30 a 40% de los pacientes alcanzan este estadio. Hay proteinuria severa, hipertensión arterial y disminución acelerada de la filtración glomerular
5	Falla renal terminal	< 15	Diálisis y trasplante requeridos

Tabla 12. Estadios evolutivos de la ND. Tomado de prevención, diagnóstico y tratamiento temprano de la nefropatía diabética<sup>56</sup>

## Cistatina C<sup>31</sup>

Ésta es una proteína no glicosilada que es virtualmente producida por todas las células nucleadas en el cuerpo, es filtrada en su totalidad por los riñones y se metaboliza en los túbulos proximales. Por ésta razón puede ser utilizada como un marcador para determinar el daño renal de manera temprana ya que en comparación con la creatinina sérica, ésta se ha encontrado afectada en diversos estudios, en los que la creatinina no ha mostrado cambios importantes.

## Albúmina (microalbuminuria)<sup>31,44,45,56</sup>

Es bien conocido que los niveles de ésta proteína en sangre son un predictor importante en cuanto a la disfunción renal de pacientes tanto diabéticos como aquellos con Hipertensión Arterial Esencial, ya que se ve relacionada con daño vascular, hipertensión y disfunción endotelial además de un estado inflamatorio permanente.

No se ha considerado únicamente la importancia de medir la cantidad de albúmina en orina sino que como hemos mencionado anteriormente se han tomado diversas acciones para disminuir las concentraciones de albúmina en orina de los pacientes crónicos para prevenir la IRCT así como eventos cardiovasculares adversos.

La microalbuminuria se define como niveles urinarios de albúmina en rangos desde 30 hasta 300 mg en una recolección de orina en 24 horas, que generalmente aparece en un estado subclínico de insuficiencia renal, ya que las concentraciones son anormalmente altas, pero no lo suficiente para demostrar cambios clínicos importantes en los pacientes o en los resultados de laboratorio, si no se busca intencionadamente. La importancia de encontrar rangos de albúmina urinaria compatibles con microalbuminuria radica en las posibilidades terapéuticas que se pueden adoptar y el pronóstico altamente favorable que tiene.

Además de los marcadores ya presentes se han investigado diversos marcadores potenciales para como la proteína ligada a retinol 4, adiponectina, el factor de crecimiento del tejido conjuntivo,  $\alpha$  microglobulina, factor de crecimiento

transformante  $\beta$  y la proteína hepática ligante de ácidos grasos<sup>31,57</sup> con las cuales se espera la detección de la nefropatía diabética pueda realizarse aún en etapas más tempranas a las que se realiza en nuestros días.

## II. PREVENCIÓN

La base tanto en la prevención, como en el tratamiento de la nefropatía diabética es el adecuado control glucémico, ya que según la fisiopatología de la ND, el daño vascular es secundario a las hiperglucemias provocadas por la diabetes y mientras los niveles de glucosa sérica se encuentren en rangos establecidos por la ADA como ideales ( $HbA1c \leq 7\%$  o en caso de pacientes con edad avanzada, diabéticos de larga evolución  $\leq 8\%$ ) se reducirá la progresión de ésta.<sup>43,44,56</sup>

De igual forma, la hipertensión arterial también condiciona por sí misma daño renal, así que la progresión tanto de la nefropatía como de las demás complicaciones depende de un buen o mal estado metabólico en el que la hipertensión arterial lamentablemente es un pilar central.

### Vigilancia

Debe de realizarse la determinación de albumina urinaria por lo menos una vez al año para estimar el índice de filtración glomerular; en el caso de los pacientes con DM2 debe hacerse a partir del año en que se realiza el diagnóstico.<sup>43,44,56</sup>

## III. TRATAMIENTO

Como ya se mencionó, el primer paso en el tratamiento de la nefropatía es el control glucémico óptimo aunado a un adecuado control de la tensión arterial y concentración de lípidos en sangre, en el caso presentar comorbilidad por Hipertensión Arterial Sistémica o dislipidemias.

Se recomienda el uso de cualquiera de los dos (IECA o ARA-II) como primera elección para el tratamiento de la hipertensión arterial y para pacientes con elevaciones moderadas en la excreción urinaria de albúmina (30-299 mg/día)

Cuando se utiliza algún antihipertensivo del grupo de los IECA, ARA-II o diurético se debe monitorizar la creatinina y el potasio séricos.

La ADA no recomienda el uso de IECA o ARA-II como prevención primaria de nefropatía diabética en pacientes diabéticos normotensos o con un cociente albumina creatinina normal (< 30 mg/g.). A pesar de esto, la ALAD hace hincapié en el tratamiento “agresivo” de la microalbuminuria (aún en ausencia de hipertensión) con éstos mismos fármacos.

Después de haberse demostrado el daño renal mediante técnicas de laboratorio debe de realizarse año con año la estimación del FG con fines de monitorización de la progresión del daño renal.

Cuando el índice de filtración glomerular sea <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> se debe de comenzar a buscar intencionadamente las complicaciones propias de insuficiencia renal crónica.

Siempre debe de referirse al paciente al servicio de nefrología.

Respecto a los cambios nutricionales es importante mencionar que la ADA no se recomienda la disminución en la ingesta diaria de proteínas permitida de 0.8 g/Kg/día (basado en peso ideal) ya que no altera las concentraciones de glucosa, los riesgos cardiovasculares o el curso de la disminución en el índice de filtración glomerular. Sin embargo, la ALAD por otra parte menciona que el consumo de proteínas dependerá del grado de filtración glomerular, ya que en el caso de una FG menor a 25ml/min se recomienda la ingesta de 0.6 a 0.8 g/Kg/día de proteínas, si el paciente conserva una FG de entre 70 y 50 ml/min la ingesta proteica se mantendrá entre 0.8 y 1 gr/Kg/día, mientras que en pacientes que conserven una FG ≥ 70 ml/min no habrá restricción proteica.

También deben ajustarse las dosis de medicamentos que sean eliminados por vía renal y de evitarse aquellos medicamentos nefrotóxicos como los AINES y los aminoglucósidos.

## 2. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

### I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es factible detectar oportunamente la presencia de daño renal en la población con DM2 utilizando los recursos disponibles (tirillas reactivas para detección de microalbuminuria “Micral Test”) el Centro de Salud San Miguel Palmas?

### II. JUSTIFICACIÓN

La insuficiencia renal crónica es una entidad patológica con enorme trascendencia a nivel mundial que implica un manejo interdisciplinario estricto y una red de apoyo bastante estructurada sin mencionar una gran cantidad de recursos materiales y humanos.<sup>18,21,26</sup> Es imperativo reconocer que en nuestra sociedad occidental la Diabetes Mellitus es la causa aislada más importante de ERCT. Es por eso que urgen políticas de prevención y de acciones preventivas que actúen de manera contundente para disminuir su incidencia ya que los pacientes diabéticos representan alrededor del 40% de todos los pacientes nefrópatas.<sup>30,31,32,33</sup>

Se estima que cerca del 30% de las personas que padecen DM 1 cursarán con algún grado de daño renal y del 20 al 30% de las personas con DM 2 estarán en la misma situación.<sup>32</sup>

Se reconoce que el 75% de la población diabética en México se encuentra mal controlada.<sup>18,20</sup> Y el grado de descontrol se considera está directamente relacionado con la presencia de complicaciones microvasculares. Por lo tanto nuestro país se encuentra particularmente susceptible a presentar en algunos años una “explosión” de casos nuevos de nefropatía diabética, que hará de éste un problema materialmente incosteable e insostenible para el Sistema de Salud.

Existen diversos biomarcadores para vigilar la función tubular renal como el Nitrógeno ureico, creatinina y albúmina, de los cuales la mayoría se encuentran al alcance de la población general ya que todos los laboratorios tienen la capacidad de medirlos por medio de la espectrofotometría.<sup>31,57</sup>

Desafortunadamente casi la cuarta parte de las personas de nuestro país viven en comunidades rurales (23.2%),<sup>28</sup> las cuales difícilmente cuentan con un abastecimiento suficiente de medicamentos<sup>18</sup>. Y entonces, es sensato pensar que es aún más difícil su acceso a los servicios de un laboratorio, complicando la adecuada monitorización que es recomendada por las guías internacionales.

La prevalencia de enfermedad renal crónica es alta en el medio rural de nuestro país y la prevención es la piedra angular del tratamiento en lugares donde los recursos son limitados como en dicho medio, lo cual hace imperativo el emplear formas sencillas y accesibles para monitorear a este tipo de pacientes.<sup>58</sup>

Actualmente se han desarrollado pruebas con buen grado de sensibilidad y especificidad, como las tiras reactivas “Micral-test” que detectan microalbuminuria en rangos de 0 a 100 mg/l, en 5 etapas: 0, 10, 20, 50 y 100 mg/l, con sensibilidad mayor al 95% y especificidad de hasta 90%, que representan un costo por paciente de entre \$100 y \$150 pesos. La tira reacciona con la orina del paciente y permite, cuando se realiza en forma adecuada, un alto grado de exactitud diagnóstica en la detección de microalbuminuria, siendo de fácil uso en el consultorio mismo. Así nos podemos orientar sobre la presencia de alteración renal inicial y de esta forma poder tomar medidas para corregir dicha alteración; ya que en fases iniciales el manejo adecuado de la hiperglucemia y de la tensión arterial en nuestros pacientes permitirán revertir la microalbuminuria y por lo tanto eliminar o cuando menos retrasar la aparición de nefropatía franca.<sup>43,44,56</sup>

La Comunidad San Miguel Palmas en el Estado de Querétaro, fundada el año 1691; perteneciente al municipio Peñamiller, creado el 14 de Diciembre de 1748 (antes delegación Tolimán), tiene 540 habitantes, 198 hombres y 342 mujeres de los cuales menos del 10% son económicamente activos. El porcentaje de analfabetismo entre los adultos es del 7.47% (4.44% en los hombres y 9.97% en las mujeres) y el grado de escolaridad es de 6.3 (6.63 en hombres y 6.02 en mujeres).<sup>2</sup>

Como se puede apreciar la comunidad corresponde por sus características a una población netamente rural (menos de 2500 habitantes) y conserva aún muchos usos y costumbres entre los cuales se encuentra el empleo de la medicina tradicional para remediar sus enfermedades.

En el caso específico de Diabetes Mellitus, a pesar de contar con el Centro de Salud, a cargo de la Secretaría de Salud del Estado de Querétaro (SESEQ), ha sido un hecho observacional que las personas portadoras de diabetes emplean con mucha frecuencia remedios tradicionales, como los tés de “oreja de elefante” y “mezquitamal” para el tratamiento de su enfermedad, como el de sus complicaciones.

Por lo señalado anteriormente, la población diabética de esta comunidad, es particularmente vulnerable a sufrir las consecuencias de las complicaciones microvasculares como la nefropatía diabética, dadas las limitaciones en el tratamiento, ya sean por falta de insumos, métodos de diagnóstico, falta de conocimiento en la población o poca confianza hacia la medicina alópata.

En resumen, se justifica realizar la “determinación de microalbuminuria como evaluación de la función renal” para poder demostrar la incidencia de daño renal que existe en los pacientes aun cuando se encuentren en rangos de control aparentemente aceptables y lo que es más importante aún, realizarlo dentro de un periodo de tiempo correspondiente a la historia natural de la nefropatía diabética que permita reestablecer una función normal mediante un tratamiento farmacológico adecuado que a largo plazo se espera impacte de manera positiva tanto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias como en el ahorro económico y de esfuerzos por parte del personal de salud.

### III. HIPÓTESIS

#### i. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Existe microalbuminuria en más del 30 % de los pacientes diabéticos de la comunidad

## ii. HIPÓTESIS NULA

No se detecta microalbuminuria en la población en estudio

## iii. HIPOTESIS ALTERNA

Se demostrará microalbuminuria únicamente en aquellos pacientes que se encuentren metabólicamente descontrolados

## IV. OBJETIVOS

### i. GENERAL

Identificar la existencia de microalbuminuria en los pacientes portadores de DM2 que asisten a consulta en el centro de salud San Miguel Palmas

### ii. ESPECÍFICO

- Identificar oportunamente el daño renal, para intervenir activamente en el primer nivel de atención y disminuir el avance del daño renal.
- Identificar oportunamente la presencia de microalbuminuria como marcador de daño renal con las tirillas reactivas para microalbuminuria “Micral Test” en pacientes con DM2.
- Canalizar oportunamente a los pacientes para la realización de una prueba confirmatoria (determinación de creatinina sérica por laboratorios de la SESEQ) para el diagnóstico definitivo de daño renal y su tratamiento en el segundo nivel de atención.

## V. METODOLOGÍA

### i. AREA DE INVESTIGACIÓN

El proyecto se realizará en primer nivel de atención, en el Centro de Salud “San Miguel Palmas”, en la comunidad Misión de palmas, en el municipio de Peñamiller, Querétaro.

## ii. DISEÑO

Observacional transversal y prospectivo.

## iii. DEFINICIÓN DE UNIVERSO

Habitantes de la comunidad San Miguel Palmas con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus.

### 1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Aquellos pacientes que hayan sido diagnosticados con Diabetes Mellitus antes de la fecha de inicio de estudio, que vivan de manera permanente en la comunidad, acudan de manera regular a la consulta de control, se hayan realizado previamente un Examen General de Orina en el cual no exista la presencia de proteínas y acepten las condiciones expresadas en el consentimiento informado.

### 2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus que no pertenezcan a la comunidad San Miguel Palmas, vivan ocasionalmente en ella (migrantes), acudan de manera irregular a la consulta de control, con antecedentes de daño renal (estadios 3, 4 y 5 de la NKF, como se menciona en la Tabla No.12), sean diagnosticados después de la fecha de inicio del estudio y los pacientes que a pesar de cumplir todos los criterios no acepten participar en el estudio.

### 3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que presenten albuminuria franca (estadio 3 de la NKF como se menciona en la Tabla No.12) al momento de iniciado el estudio o presenten estados patológicos que puedan dar un resultado falso positivo como las infecciones de vías urinarias recurrentes y aquellos pacientes que habiendo aceptado participar en un inicio con el protocolo, decidan dejar de hacerlo durante el transcurso del mismo.

#### iv. DETERMINACIÓN DE VARIABLES

##### 1. DEPENDIENTE

- Microalbuminuria. Excreción urinaria de albúmina en ausencia de proteinuria clínica que se encuentra usualmente entre un rango de 20 a 200 µg/min, que equivalen de 30 a 300 mg en 24 horas.

Escala de medición. Albumina urinaria en mg/litro.

Clasificación. Positiva: 10, 20, 50 Y 100 mg/l, No reactiva (negativa): Sin microalbuminuria

- Insuficiencia Renal Crónica. Estado patológico que está dado por una reducción irreversible del número de nefronas funcionales, generalmente relacionado a daño microvascular.

Escala de medición. Índice de filtración glomerular ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Clasificación: Estadio 1 (hiperfiltración y nefromegalia) >90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

Estadio 2 (lesiones glomerulares tempranas) 60 – 89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

Estadio 3 (Nefropatía diabética incipiente) 30 – 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

Estadio 4 (Nefropatía clínica) 15 – 29 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (Falla renal terminal) < 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

##### 2. INDEPENDIENTE

Personas con residencia permanente en la comunidad San Miguel Palmas que hayan presentado sintomatología clásica o alguno de los criterios diagnósticos mencionados por la ADA para DM2.

##### 3. INTERVINIENTES

- Hipertensión arterial sistémica: Padecimiento multifactorial caracterizado por aumento sostenido de la presión arterial sistólica, diastólica o ambas, que debe ser considerado como un factor de riesgo asociado a nefropatía.

Escala de medición: milímetros de mercurio.

Clasificación; paciente controlado si <140/90 mm/Hg, paciente no controlado si ≥140/90 mmHg.

- Dislipidemia: Enfermedad crónica caracterizada por incremento en la concentración de triglicéridos y colesterol séricos por alteración en el metabolismo de las lipoproteínas, que debe ser considerado como factor de riesgo asociado a la nefropatía.

Escala de medición. Miligramos sobre decilitro de sangre

Clasificación. Paciente controlado si Colesterol total <200 mg/dl, HDL >50 mg/dl, LDL <50mg/dl, triglicéridos < 150 mg/dl. Paciente no controlado si Colesterol total >200 mg/dl, HDL <50 mg/dl, LDL >50mg/dl, triglicéridos >150 mg/dl.

- Caso en descontrol metabólico.- Paciente bajo tratamiento en el Sistema Nacional de Salud, que presenta, glucosa en ayuno normal (<130 mg/dl) o HbA1c  $\geq$  7%), lípidos y presión arterial normales (colesterol total < 200 mg/dL, triglicéridos < 150 mg/dL, HDL  $\geq$  40 mg/dL y T/A <140/90 mmHg).

## v. ESTRATEGIAS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS Y PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Durante los primeros tres meses se continuó con la programación habitual de consultas para control metabólico de cada uno de los pacientes. A partir del mes de mayo se programaron consultas a primera hora de la mañana y se atendieron únicamente dos pacientes por día, el primero a las 08:00 horas y el segundo a las 09:00 horas para iniciar con una atención correcta del paciente con ECNT. Posterior a esto, se calendarizaron las actividades vespertinas (pláticas de orientación sobre DM) y las correspondientes mediciones de HbA1C y lípidos, mismos que se programaron también de manera anual por parte del departamento de Enfermedades Crónico-Degenerativas de la Jurisdicción 03 de Cadereyta de la Secretaría de Salud del Estado de Querétaro.

Independiente a los estudios rutinarios ya mencionados se programaron consultas exclusivas para la determinación de macro o microalbuminuria mediante el empleo de las tirillas reactivas DIUIRI A10 que fueron abastecidas por parte de la

Jurisdicción Sanitaria Número 3 Cadereyta de montes de la Secretaría de Salud del Estado de Querétaro y las Tiras reactivas Micral-Test (autofinanciadas).

La información de los pacientes se tomó del expediente electrónico correspondiente a cada uno de ellos, así como de las tarjetas de registro y control que concentran información relevante como somatometría, signos vitales, resultados de laboratorio y tratamiento.

Las evaluación metabólica se realizó con dispositivos semicuantitativos de sangre capilar para la determinación de A1c con el sistema "A1c Now+" de Bayer, para Colesterol y Triglicéridos el sistema "Cardio-Chek" y para Glucosa el glucómetro "Accu-Chek Performa" de Roche, con la previa aclaración de las condiciones en que debían presentarse los pacientes (ayuno mínimo de 8 horas y con la primer orina de la mañana recolectada a chorro medio con no más de 3 horas desde su obtención).

Se confirmó o descartó macroalbuminuria por medio de las tirillas reactivas "DIRUI A10" de Corprinter y en caso de ser negativa, finalmente se buscó microalbuminuria con el empleo de las tiras reactivas "Micral-Test" de Roche.

La toma de muestra e interpretación tuvo lugar en la sala de curaciones del Centro de Salud San Miguel Palmas, la cual cuenta con la infraestructura necesaria para un correcto manejo de RPBI.

La recolección de datos, tanto somatométricos como de glucosa capilar, A1c, Colesterol, Triglicéridos, examen general de orina y Microalbuminuria se registraron en una tarjeta de registro y control (Anexo 1) en el momento de la consulta de acuerdo al Cronograma (Anexo 2) y el vaciamiento de los mismos resultados fue condensado de manera electrónica en tablas creadas en el programa Microsoft Excel 2010.

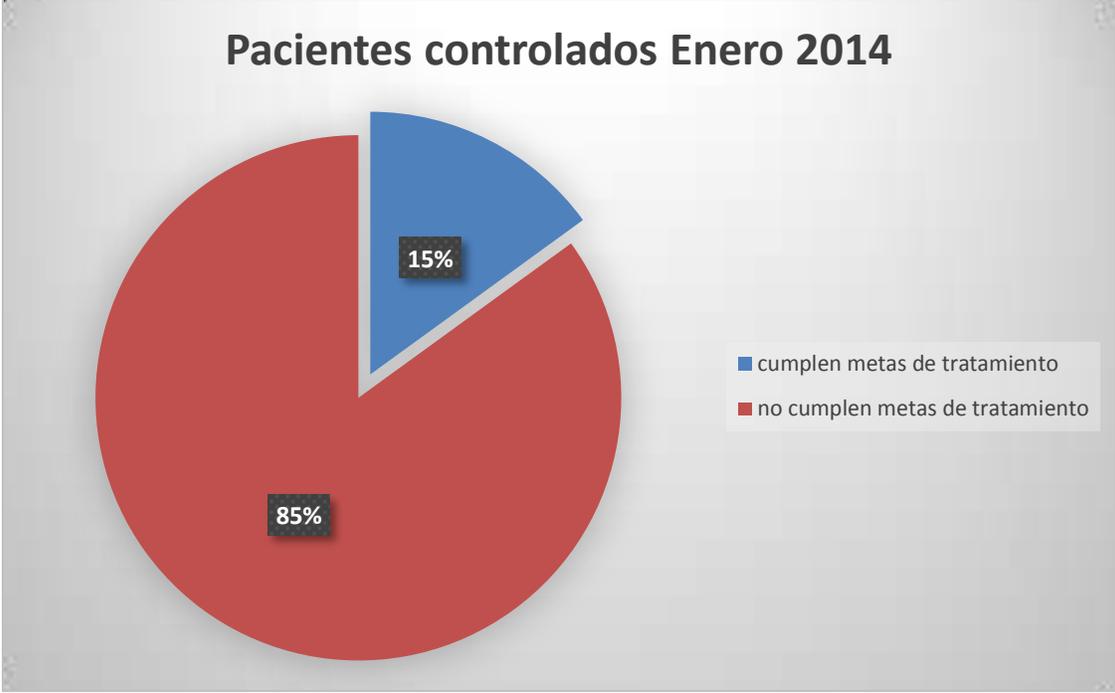
Al contar con los resultados en tablas digitalizadas se procedió a desglosar cada uno de ellos e ilustrarlos mediante gráficas de pastel con expresión de los resultados en porcentajes.

## vi. RESULTADOS

El mes de febrero de 2014 ningún paciente contaba con algún método de evaluación metabólica diferente a glucosa capilar.

CONTROL ENERO 2014			
No.	NOMBRE	GLUCOSA	TA
1	ACH	133	110 70
2	AHR	149	140 40
3	ARR	180	120 80
4	BFI	125	120 80
5	BRR	156	90 60
6	EJOR	114	110 80
7	EOM	467	110 70
8	ELC	187	130 90
9	EMH	172	110 70
10	EBG	131	146 90
11	EMR	458	110 70
12	GHR	137	110 60
13	GRV	135	110 70
14	JRR	230	120 80
15	LCC	138	120 80
16	MCR	81	120 80
17	MCRS	115	140 90
18	MAVH	315	100 60
19	MFL	450	110 70
20	MGRS	155	120 80
	Cifras con rangos considerados "en control"		

Tomando como únicos parámetros la glucosa capilar y la tensión arterial, sólo 3 pacientes se encontraban bajo cifras aceptadas por las guías internacionales de buen control, lo cual representa sólo el 15% de la población diabética total.

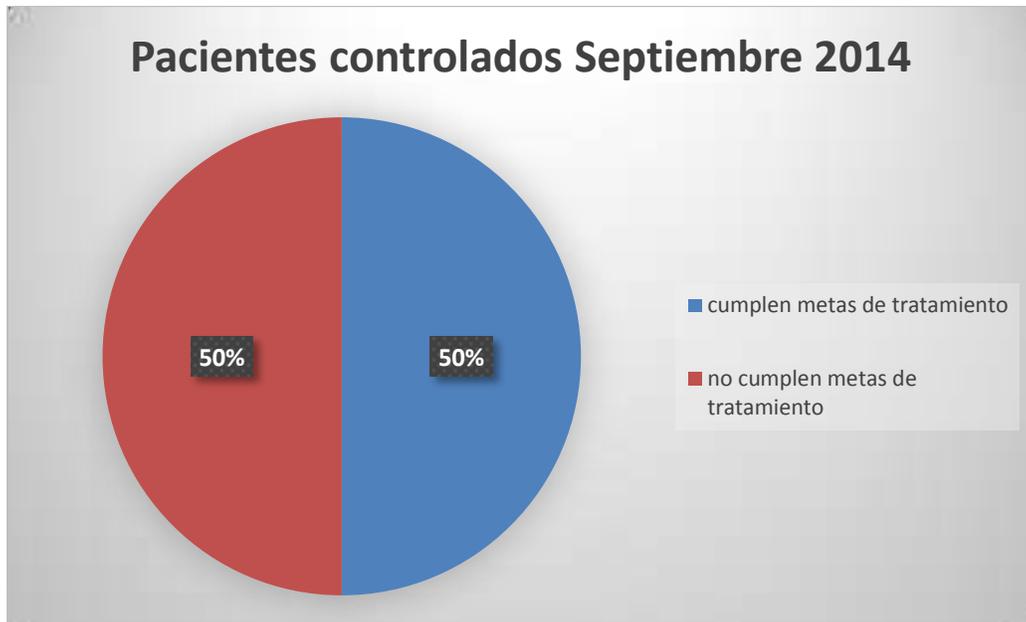


Para el mes de marzo se inicia el cambio en tratamiento farmacológico en los pacientes y el mes de septiembre, ya todos contaban con evaluación metabólica completa con determinación de lípidos y hemoglobina glucosilada.

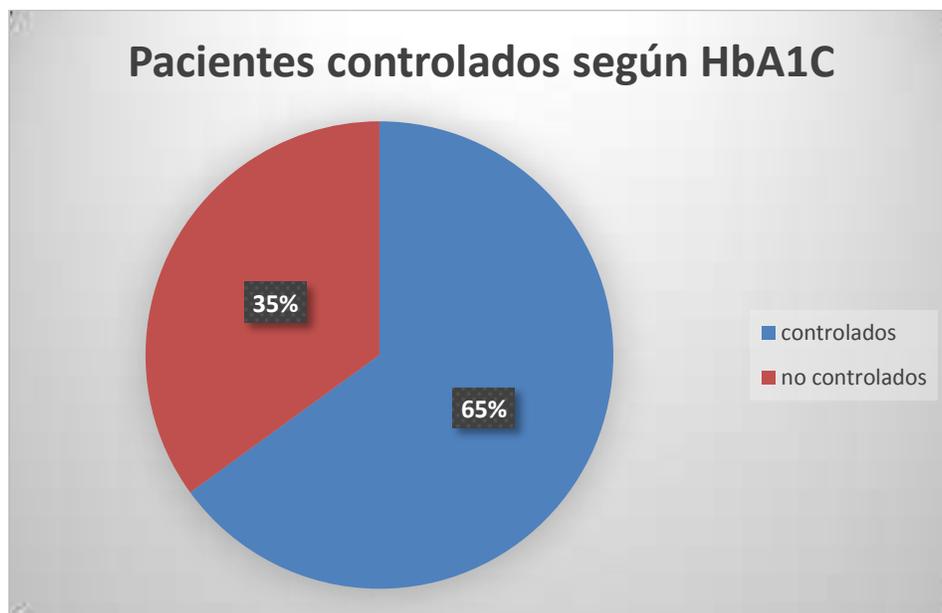
No.	NOMBRE	EDAD	AÑOS DE Dx	T/A	RESULTADOS						
					A1c	GLU CAP	COL TOT	HDL	LDL	TRIG	MICROALBUMINURIA
1	ACH	55	13	110 70	7	139	170	64	84	109	POSITIVO
2	AHR	66	13	120 70	9	89	124	33	63	143	POSITIVO
3	ARR	83	9	130 90	8	98	120	55	44	106	POSITIVO
4	BFI	59	9	120 70	6	106	112	27	61	123	POSITIVO
5	BRR	57	6	100 60	7	196	<100	40	_	79	POSITIVO
6	EJOR	61	1	120 70	6	99	125	24	70	150	POSITIVO
7	EOM	66	12	132 80	>13	174	162	70	62	149	POSITIVO
8	ELC	55	16	110 70	13	239	203	65	102	162	POSITIVO
9	EMH	88	6	90 60	7	135	<100	69	_	54	POSITIVO
10	EBG	64	11	130 90	6	105	159	57	69	168	NEGATIVO
11	EMR	67	12	120 70	13	280	176	41	101	173	POSITIVO
12	GHR	68	13	124 70	7	114	228	100	_	145	POSITIVO
13	GRV	58	2	120 70	6	108	148	54	74	99	POSITIVO
14	JRR	57	4	156 90	7	165	178	60	100	115	POSITIVO
15	LCC	64	7	120 70	8	151	102	61	24	85	POSITIVO
16	MCR	63	9	130 80	10	130	232	45	109	392	POSITIVO
17	MCRS	67	13	128 86	7	125	147	34	75	191	POSITIVO
18	MAVH	52	12	100 70	11	296	181	_	_	105	POSITIVO
19	MFL	43	7	120 70	7	239	126	36	64	130	POSITIVO
20	MGRS	71	6	120 70	8	87	130	35	45	250	POSITIVO

 Cifras con rangos considerados "en control"

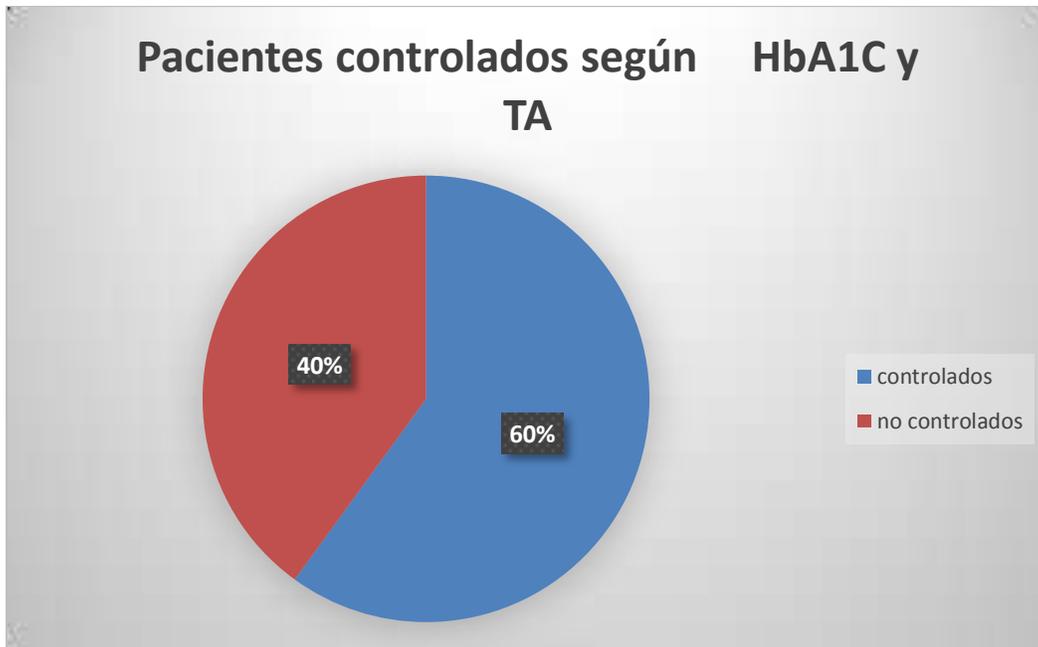
Tomando en cuenta únicamente el parámetro de glucosa capilar en ayuno para valorar la mejoría en el control del paciente diabético observamos un aumento del 15% al 50%.



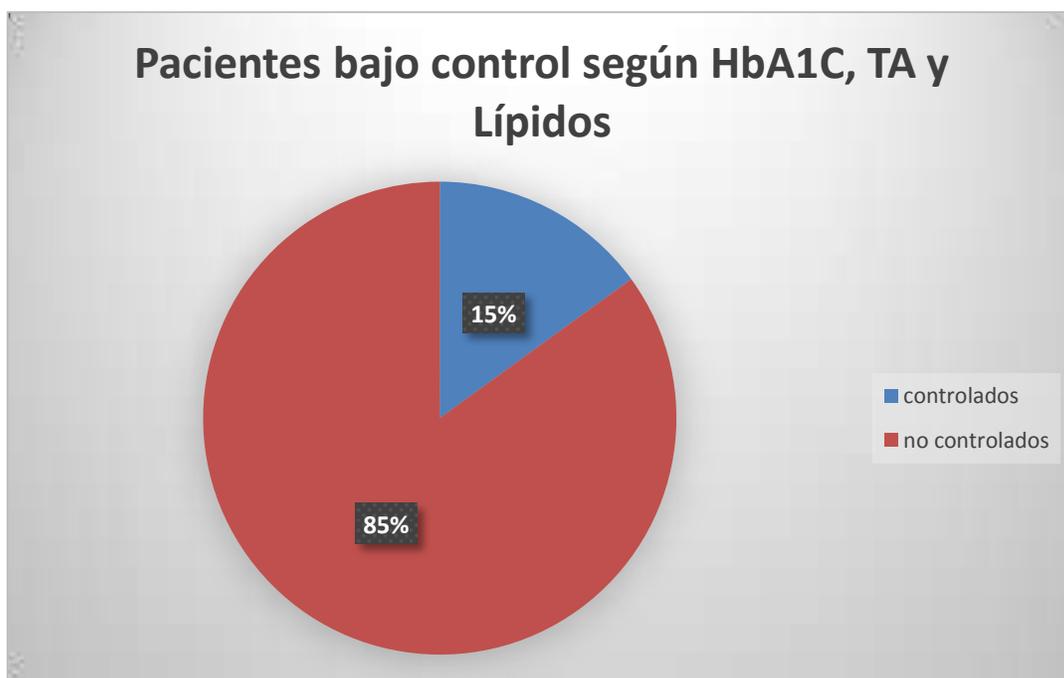
Ahora bien, tomando como referencia las cifras obtenidas en HbA1c para el control de los pacientes podremos ver que 10 pacientes mejoraron su control metabólico además de los primeros que encontraban bajo cifras de glucosa capilar óptimas en un inicio, arrojando un total de 13 pacientes controlados (65%).



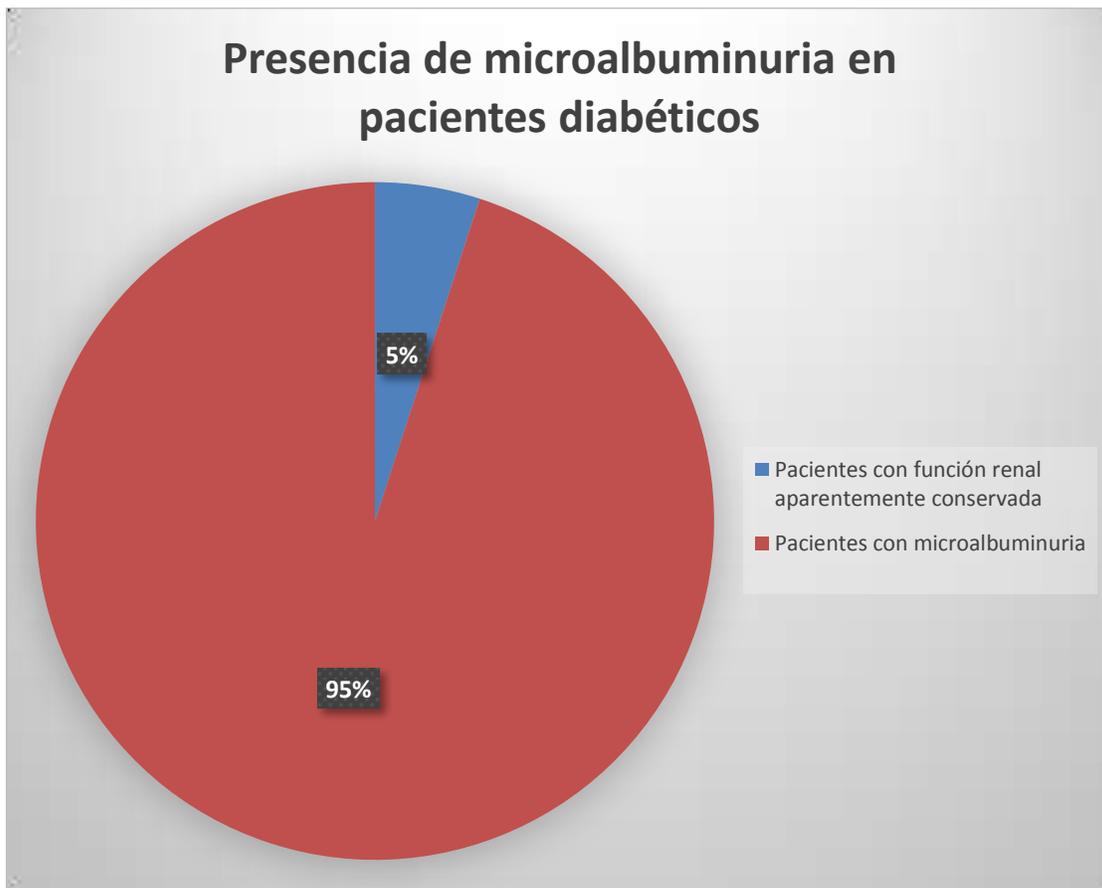
Si al grupo de pacientes que clasificamos como controlados según cifras de HbA1C agregamos el criterio de tensión arterial, restamos a un paciente, lo que deja un total de 12 pacientes en buen control (60% de la población diabética).



Finalmente, si agregamos a los criterios de control las cifras de lípidos en sangre disminuyó el número de pacientes controlados a 3 (15%).



Después de terminada la evaluación metabólica se realizó la determinación de microalbuminuria en cada uno de ellos, a lo cual descubrimos que casi la totalidad de los pacientes (95%) ya se encontraba en un estadio 3 de insuficiencia renal según lo establecido por la NKF.



## vii. DISCUSIÓN

De acuerdo a lo observado en las tarjetas de control para las consultas de los pacientes con enfermedades crónicas degenerativas en el Centro de Salud San Miguel Palmas y como plasmamos en el punto anterior, el control de los pacientes en la fecha anterior de inicio del servicio social, sólo un 15 % de los pacientes se encontraba “aparentemente” controlado ya que al contar con glucosa capilar como único parámetro de evaluación es poco objetivo el estimar un buen o mal control.

Ésta cifra es totalmente desalentadora, ya que si realmente una cantidad tan pequeña de pacientes se encontraba controlada, podemos inferir que el 85% restantes se encontraban con alto riesgo para desarrollar complicaciones, sin mencionar que el pobre control se encontraba aún por debajo de la media nacional de control glucémico expresada por la ENSANUT 2012 (25%).

Podemos suponer que la nula o mala orientación sobre los cambios conductuales, característica del modelo paternalista que hasta ese momento se había llevado a cabo en el centro de salud, en el cual toda la responsabilidad recae sobre el médico tratante, con consultas breves y combinaciones farmacológicas fijas mantenía a los pacientes en un deficiente control; ya que 6 meses después de iniciar con el modelo de atención ideal para el paciente con ECNT en el cual se comparte la responsabilidad del tratamiento con el paciente y en donde la base más que el tratamiento farmacológico, es la adaptación de estilos de vida saludables, con un tiempo adecuado en la atención, basado en la respuesta de cada paciente a farmacoterapia y sobre todo, con esquemas farmacológicos correctos se alcanzó el “aparente” control por glucosa capilar en ayuno de 7 pacientes más. Es decir, el porcentaje de pacientes en control aumentó del 15% al 65%.

Las cifras comentadas demuestran la necesidad en el cambio de atención y la importancia de la orientación, lo que nos recuerda las palabras de Elliot Joslin “La educación en diabetes no es sólo parte del tratamiento, es el tratamiento mismo”.

Debemos mencionar que la finalidad de utilizar de primera mano la glucosa capilar en ayuno para valorar la mejoría en el control fue para comparar de la manera más objetiva posible (mismos criterios), ya que ninguno de los pacientes contaba con algún otro tipo de estudio. A pesar de esto puede ser una interpretación completamente subjetiva ya que la glucosa capilar puede presentar gran cantidad de contratiempos que restan objetividad a las comparaciones de control ya que es un parámetro ampliamente variable.

Aclarado el punto anterior podemos analizar el número de pacientes controlados pero ahora con HbA1c, que es el método ideal para la vigilancia de los pacientes diabéticos. Usando este criterio se observa una mejoría mayor a la observada con glucosas capilares ya que esta vez el porcentaje de pacientes aumenta a 65%.

Esto quiere decir que el número de pacientes controlados aumentó de 3 a 13, una cifra alentadora en tan solo 6 meses, sin mencionar que ésta duplica el control estimado por la ENSANUT 2012.

Tras valorar el control por medio de la HbA1c, debemos agregar más criterios para considerar que los pacientes se encuentran con adecuado control, ya que como es bien sabido la DM2 se encuentra asociada a diversas comorbilidades (síndrome metabólico) influyentes en el progreso del daño orgánico, y nuestro grupo de pacientes son muestra de dicha relación.

En primer lugar, se aumentó el criterio de control para tensión arterial, con el que se disminuyó el porcentaje de pacientes controlados de 65% al 60%. A pesar de encontrar disminución leve, aún se puede suponer que más de la mitad de los pacientes diabéticos se encuentran protegidos contra la aparición (o progresión) de complicaciones crónicas al mantener las dos principales patologías causantes de daño macro y microvascular bajo cifras adecuadas.

Sin embargo, como bien mencioné con anterioridad, debemos considerar otros factores, como las dislipidemias, los cuales influyen en la génesis de las complicaciones. Al momento de interpretar los resultados es notoria la cantidad de los pacientes que presentaron cifras compatibles con factores de riesgo

cardiovasculares y metabólicos, ya que todos ellos negaban diagnóstico o búsqueda intencionada de dichas alteraciones, a pesar de que es bien sabido que las alteraciones metabólicas de la DM2 representan un alto riesgo para desarrollo de dislipidemias. Éste criterio resultó ser el más importante respecto a la determinación de buen o mal control de los pacientes ya que al incluirlo se disminuyó dramáticamente la cifra de pacientes controlados que pasó de 60% de la población en control a sólo el 15%.

A pesar de ser un número pequeño, el número de pacientes controlados en la comunidad San Miguel Palmas, tras la intervención de un programa básico de orientación y educación en diabetes logra superar la media nacional en metas de tratamiento que estima la ENSANUT 2012, aun cuando sólo se considera un único parámetro (glucosa sanguínea).

Finalmente, al realizar la determinación de microalbuminuria en los pacientes diabéticos de la Comunidad San Miguel Palmas que siguen su control en el Centro de Salud con el mismo nombre descubrimos una cifra realmente alarmante, ya que el 95% de los pacientes presentaban microalbuminuria en rangos variables, lo que nos hace pensar en diversos factores probables: el primero sería el mal control que presentaron desde el momento en que se realiza el diagnóstico, el segundo, es el tiempo de evolución, que como vimos en el apartado de fisiopatología es aproximadamente de 5 a 10 años, antes de realizado el diagnóstico y finalmente podría considerarse un factor externo a ésta patología el consumo de agua rica en minerales.

Finalmente, resultará útil comparar un estudio realizado en el control de pacientes diabéticos, con el cual se puede remarcar la importancia sobre todo en la cercanía con el paciente al momento de la consulta.

Dicho estudio publicado por López Maldonado en la gaceta médica de México el año 2009 reporta cifras “reales” del control en pacientes diabéticos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán,<sup>59</sup> los cuales reportan que un 12.9% de los pacientes con DM2 se encontraba controlado según cifras de

HbA1c, de éstos pacientes el 89% tenía cifras tensionales adecuadas, y al momento de agregar el perfil de lípidos; únicamente el 4.4% de los pacientes se encontraba bajo control.

Esto para remarcar la importancia en el apego al paciente y la orientación en el tratamiento conductual ya que a pesar de contarse con una mayor cantidad de recursos y acceso a los servicios necesarios, al tener una pobre educación o un tiempo insuficiente al momento de la consulta los pacientes reflejaban un pobre control.

## VI. CONCLUSIONES

La hipótesis cumplida fue la de investigación, ya que se demostró el daño renal (estadio 3 de la NKF) en más del 30% de la población diabética, con un total de 95% de los pacientes afectados.

Esto hace evidente la necesidad de un modelo de salud que incluya la capacitación adecuada en ECNT al personal de salud, para que pueda brindar una mejor atención a los pacientes con riesgo prioritario y prevenir desde su origen los problemas relacionados con el síndrome metabólico y las ECNT, además de la correcta distribución y uso de los métodos semicuantitativos de medición tanto de HbA1c, lípidos y microalbuminuria para evaluación y seguimiento de éstos pacientes, sin mencionar el cumplimiento en la distribución de fármacos que a pesar de las muchas limitaciones, son suficientes para limitar o incluso revertir el daño renal de nuestra población.

Hablando específicamente sobre el empleo de las tirillas reactivas “Micral Test” para la determinación de microalbuminuria, representa una opción viable para a evaluación renal de los pacientes con ECNT, ya que al ser un recurso provisto por la SESEQ y no representar ningún costo económico para los pacientes tiene buena aceptación y además se lograría evaluar a la mayoría de ellos por el fácil uso en el consultorio (tampoco representa gastos de transporte).

Observado desde el otro punto de vista (como un gasto que debe ser realizado por la SESEQ), también representa una opción viable, ya que con ella se detecta el daño renal en etapas tempranas, mismas que se pueden limitar e incluso revertir, evitando la progresión a ERCT, con lo que se ahorraría gran cantidad de recursos, sin mencionar que, un estudio de laboratorio realizado por parte de los servicios de salud de Guanajuato (que son los de más fácil acceso en la población de “San Miguel Palmas”), por acuerdos del “Seguro Popular” representan un costo de aproximadamente \$300 pesos por paciente.

Es por lo anterior que parece sensato un estudio que realice determinaciones aleatorias de función renal en pacientes de diversas edades, con la previa

determinación de minerales en el agua de consumo para descartar un probable daño renal por minerales.

Finalmente queda demostrada la utilidad y necesidad del nuevo modelo de atención en pacientes con ECNT centrado en el paciente, que sea dinámico y con la capacidad de adaptarse a las necesidades de cada persona, ya que con él se alcanzan cifras de control superiores a la media nacional referida por la ENSANUT 2012, aun cuando se consideraron dos factores más (tensión arterial y nivel óptimo de lípidos), además de que también se hace evidente el lamentable hecho que la pequeña comunidad reflejaba la triste realidad del modelo de salud a nivel nacional por el pobre involucro con los pacientes y el mal seguimiento de los pacientes, ya que antes de éste estudio ninguno de ellos contaba con evaluaciones metabólicas completas, aun cuando se hacen campañas eventuales para detección de HbA1c y lípidos.

## VII. ANEXOS

### GLOSARIO:

Adherencia terapéutica.- Observación estricta de las indicaciones médicas, por parte del paciente, para el control de la Hipertensión Arterial Sistémica y prevención de las complicaciones vasculares y parenquimatosas, tanto mediante el tratamiento conductual, como medicamentoso.

Alimentación correcta.- Conjunto de alimentos naturales y preparados que se consumen cada día con equilibrio, variedad y suficiencia en calorías, proteínas, carbohidratos, grasas, vitaminas, fibra y micronutrientes, así como la ingesta de agua, para tener una nutrición corporal adecuada que se traduzca en estado nutricional adecuado para la edad y sexo.

Angiopatía diabética.- Alteración de los vasos sanguíneos que aparece como complicación crónica de la diabetes. Existen dos clases: la macroangiopatía (aterosclerosis) y la microangiopatía (alteración de los pequeños vasos).

Antidiabéticos orales.- Fármacos ingeridos vía oral utilizados para alcanzar la normoglucemia interviniendo en alguno de los diferentes mecanismos fisiopatológicos de la diabetes.

Antihipertensivos.- Fármacos utilizados para alcanzar la cifras tensionales normales interviniendo en alguno de los diferentes mecanismos fisiopatológicos que producen hipertensión arterial.

Arteriosclerosis.- Endurecimiento de las arterias.

Aterosclerosis.- Variedad de arteriosclerosis, en la que existe infiltración de la íntima con macrófagos cargados de grasa, proliferación de células musculares con fibrosis y reducción de la luz del vaso sanguíneo. Algunas placas pueden llegar a calcificarse. Existe daño endotelial y predisposición para la formación de trombos. Es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes e hipertensión arterial y causa importante de muerte.

Automonitoreo.- El análisis de glucosa (azúcar) que las personas con diabetes realizan en su casa, lugar de trabajo, escuela, o cualquier otro lugar, de acuerdo a las indicaciones de su profesional de la salud. Para hacerlo se debe de utilizar glucómetros ya que la medición de la glucosa en orina no es aceptable.

Caso confirmado de diabetes.- Persona cuyo diagnóstico se corrobora por medio del laboratorio: una glucemia plasmática en ayuno 126 mg/dl; una glucemia plasmática casual 200 mg/dl; o bien una glucemia 200 mg/dl a las dos horas después de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua o una Hemoglobina Glucosilada (HbA1c) igual o mayor a 6.5%

Caso de Diabetes en control.- Paciente bajo tratamiento en el Sistema Nacional de Salud, que presenta de manera regular, niveles de glucemia plasmática en ayuno de entre 70 y 130 mg/dl o de HbA1c por debajo de 7%.

Caso de dislipidemia en control.- Paciente con algún tipo de dislipidemia bajo tratamiento en el Sistema Nacional de Salud y que presentan niveles de colesterol total < 200 mg/dL, triglicéridos < 150 mg/dL y C-HDL  $\geq$  40 mg/dL.

Casos de hipertensión arterial en control.- Los pacientes con hipertensión bajo tratamiento en el Sistema Nacional de Salud, con tratamiento y que presentan de manera regular cifras de Presión arterial <140/90 mmHg; si tienen diabetes o enfermedad coronaria < 130/80 mmHg (sistólica/diastólica) y si tiene más de 1.0 gr de proteinuria e insuficiencia renal <125/75 mmHg (sistólica/diastólica).

Caso de prediabetes.- Persona con antecedente de padre o madre o ambos con estado metabólico intermedio entre el estado normal y la diabetes. Persona cuyo diagnóstico de laboratorio se basa en una glucemia plasmática en ayuno entre 100 y 125 mg/dL; una glucemia plasmática entre 140 y 199 dos horas después de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua o HbA1c entre 5.7% y 6.4%. El término prediabetes se aplica a los casos tanto de Glucosa Anormal en Ayunas (GAA), como a los de Intolerancia a la Glucosa (ITG), según los criterios diagnósticos en el Sistema Nacional de Salud.

Caso en control metabólico.- Paciente bajo tratamiento en el Sistema Nacional de Salud, que presenta de manera regular, glucosa en ayuno normal (<130 mg/dl), IMC menor a 25, lípidos y presión arterial normales (colesterol total < 200 mg/dL, triglicéridos < 150 mg/dL, C-HDL  $\geq$  40 mg/dL y T/A <130/90 mmHg).

Comorbilidad.- Enfermedades y problemas de salud que tienen su origen o son agravados por el sobrepeso y la obesidad.

Detección o tamizaje.- Búsqueda activa de personas con diabetes no diagnosticada o bien con alteración de la glucosa, la medición su Presión arterial periódicamente cada tres años, para identificar su probabilidad de cursar o desarrollar en el futuro Hipertensión Arterial.

Colesterol.- Molécula esteroidea, formada por cuatro anillos hidrocarbonados más una cadena alifática de ocho átomos de carbono en el C-17 y un OH en el C-3 del anillo A. Aunque desde el punto de vista químico es un alcohol, posee propiedades físicas semejantes a las de un lípido.

Colesterol HDL.- (por sus siglas en inglés, C-HDL, High Density Lipoprotein), es la concentración de colesterol contenido en las lipoproteínas de alta densidad. Las HDL participan en el transporte reverso del colesterol, es decir de los tejidos hacia el hígado para su excreción o reciclaje. Son lipoproteínas que contienen apo A-I y flotan a densidades mayores en comparación con las lipoproteínas que contienen la apoB, debido a que tienen un alto contenido proteico. Por ello son conocidas como lipoproteínas de alta densidad.

Colesterol LDL.- (por sus siglas en inglés, C-LDL, Low Density Lipoprotein), es la concentración de colesterol contenido en las lipoproteínas de baja densidad, transportan el colesterol a los tejidos, su elevación favorecen la aparición de aterosclerosis y por lo tanto de problemas cardiovasculares.

Colesterol no HDL.- es todo el colesterol que no es transportado por el Colesterol HDL y es potencialmente aterogénico. Se sugiere el uso del colesterol no-HDL (C-no-HDL) como una herramienta para evaluar el riesgo de muerte por enfermedad

cardiovascular. El C-no-HDL se define como la diferencia entre el valor de colesterol total y el colesterol de las HDL ( $C\text{-no-HDL} = CT - C\text{-HDL}$ ), y comprende las fracciones de lipoproteínas: LDL, IDL, y VLDL, e incluye partículas altamente aterogénicas como los remanentes de VLDL y Lp (a).

Dislipidemia.- Enfermedad crónica caracterizada por incremento en la concentración de triglicéridos y colesterol séricos por alteración en el metabolismo de las lipoproteínas.

Fenómeno del alba.- Niveles elevados de glucosa en ayuno secundarios a liberación de hormonas contrarreguladoras (cortisol, hormona del crecimiento y catecolaminas) durante el periodo prolongado de ayuno nocturno.

Efecto Somogy.- Niveles elevados de glucosa en ayuno secundario a la liberación de hormonas contrarreguladoras (cortisol, hormona del crecimiento y catecolaminas) como respuesta a dosis excesiva de insulina que produce hipoglucemia durante la noche.

Filtrado Glomerular.- Es el proceso inicial para “eliminar” las sustancias innecesarias de la sangre y excretarlas por la orina. Se da de los capilares glomerulares hacia los túbulos renales.

Fórmula de Cockcroft-Gault.- Fórmula que permite estimar la tasa de filtración glomerular en pacientes con función renal normal e insuficiencia renal de leve a moderada.

Glucemia casual.- Nivel de glucosa capilar o plasmática, a cualquier hora del día, independientemente del periodo transcurrido después de la última ingestión de alimentos.

Glucemia de riesgo para desarrollar complicaciones crónicas.-  $\geq 111$  mg/dl en ayuno y  $\geq 140$  mg/dl en el periodo posprandial inmediato.

Glucosa Anormal en Ayuno.- Glucosa de ayuno  $\geq$  a 100 y  $\leq$  a 125 mg/dl.

Glucotoxicidad.- Hiperglucemia sostenida  $\geq 250$  mg/dl, que inhibe la producción y acción periférica de la insulina que favorece la apoptosis (muerte celular) de las células beta.

Hiperglucemia en ayuno.- Elevación de la glucosa por arriba de lo normal ( $\geq 100$  mg/dl), durante el periodo de ayuno. Puede referirse a la glucosa alterada en ayuno o a la hiperglucemia compatible con diabetes, dependiendo de las concentraciones de glucosa según los criterios especificados en esta Norma.

Hiperglucemia posprandial, a la glucemia  $> 140$  mg/dl, dos horas después de la comida.

Hipoglucemia.- Estado agudo en el que se presentan manifestaciones secundarias a descargas adrenérgicas (sudoración fría, temblor, hambre, palpitaciones y ansiedad), o neuroglucopénicas (visión borrosa, debilidad, mareos) debido a valores subnormales de glucosa, generalmente  $< 60$ - $50$  mg/dl. Pueden aparecer síntomas sugestivos de hipoglucemia cuando se reducen estados de hiperglucemia sin llegar a descender hasta los  $50$  mg/dl.

Hipertensión Arterial Sistémica.- Padecimiento multifactorial caracterizado por aumento sostenido de la Presión arterial sistólica, diastólica o ambas, en ausencia de enfermedad cardiovascular renal o diabetes  $\geq 140/90$  mmHg, en caso de presentar enfermedad cardiovascular o diabetes  $> 130/80$  mmHg y en caso de tener proteinuria mayor de  $1.0$  gr. e insuficiencia renal  $> 125/75$  mmHg.

Hemoglobina glicada (glucosilada).- Prueba que utiliza la fracción de la hemoglobina que interacciona combinándose con la glucosa circulante, para determinar el valor promedio de la glucemia en las últimas 12 semanas.

Insuficiencia Renal Crónica.- Estado patológico que está dado por una reducción irreversible del número de nefronas funcionales. Que además de influir en la eliminación de metabolitos por la orina también produce cambios metabólicos como anemia por déficit de eritropoyetina e hipertensión arterial sistémica por alteración del eje renina angiotensina aldosterona.

Macroalbuminuria.- Excreción urinaria > 300 mg de albúmina por día o más de 200 mg/min.

Microalbuminuria.- Excreción urinaria entre 30 y 300 mg albúmina/g creatinina.

Nefropatía diabética.- Complicación renal tardía de la diabetes. Se refiere al daño predominantemente de tipo glomerular, con compromiso intersticial; frecuentemente se añade daño por hipertensión arterial y debe de valorarse a los 5 años del diagnóstico en diabetes tipo 1 y al momento del diagnóstico en la diabetes tipo 2.

Neuropatía diabética. Neuropatía somática que afecta los nervios sensitivos y motores voluntarios y puede corresponder a un daño difuso (polineuropatía) o localizado en un nervio (mononeuropatía). La neuropatía autonómica (visceral) se manifiesta por diarrea, gastroparesia, vejiga neurogénica, disfunción eréctil e hipotensión ortostática, entre otras complicaciones. Debe de valorarse a los 5 años del diagnóstico en diabetes tipo 1 y al momento del diagnóstico en la diabetes tipo 2. El subdiagnóstico permite la evolución de las alteraciones hasta extremos peligrosos para la función del pie o mano dañada e incluso la vida, es recomendable explorar la sensibilidad y los reflejos en manos y pies.

Obesidad.-Enfermedad caracterizada por el exceso de tejido adiposo en el organismo, la cual se determina cuando en las personas adultas existe un IMC igual o mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> y en las personas adultas de estatura baja igual o mayor a 25 kg/m<sup>2</sup>. En menores de 19 años, la obesidad se determina cuando el IMC se encuentra desde la percentila 95 en adelante, de las tablas de IMC para edad y sexo de la OMS.

Presión arterial.- Fuerza hidrostática de la sangre sobre las paredes arteriales que resulta de la función de bombeo del corazón, volumen sanguíneo, resistencia de las arterias al flujo y diámetro del lecho arterial.

Resistencia a la insulina.- Disminución de la efectividad de esta hormona ya sea exógena o endógena, en los tejidos muscular, hepático y adiposo.

Retinopatía diabética.- Compromiso de los vasos pequeños, incluyendo los capilares, con aumento de la permeabilidad, que permite la salida de lípidos formando exudados duros, obstrucción de vasos con infartos, produciéndose los exudados blandos. Puede haber ruptura de vasos, causando micro hemorragias; la formación de nuevos vasos sanguíneos por hipoxia puede condicionar hemorragias masivas. Se debe evaluar en los pacientes con diabetes tipo 1 a los 5 años del diagnóstico y en el momento del diagnóstico a los pacientes con diabetes tipo 2; posteriormente debe ser evaluado anualmente.

Síndrome Metabólico.-Es una entidad que implica múltiples factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, es un conjunto de anormalidades en las cuales se incluyen la obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia.

Sobrepeso.- Estado caracterizado por la existencia de un IMC igual o mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> y menor a 29.9 kg/m<sup>2</sup> y en las personas adultas de estatura baja, igual o mayor a 23 kg/m<sup>2</sup> y menor a 25 kg/m<sup>2</sup>. En menores de 19 años, el sobrepeso se determina cuando el IMC se encuentra desde la percentila 85 y por debajo de la 95, de las tablas de edad y sexo de la OMS.

Tasa de filtrado glomerular.- volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. Normalmente se mide en mililitros por minuto (ml/min).

Triglicéridos.- Moléculas de glicerol, esterificadas con tres ácidos grasos. Principal forma de almacenamiento de energía en el organismo. También llamados triacilgliceroles.

ANEXO 1

TARJETA DE REGISTRO Y CONTROL PARA DETERMINACIÓN DE MICROALBUMINURIA

TARJETA DE REGISTRO Y CONTROL DE PACIENTES PARA DETERMINACION DE MICROALBUMINURIA COMO EVALUACION DE LA FUNCION RENAL										
FICHA DE IDENTIFICACION				VARIABLES			DATOS DEL DIAGNOSTICO			
NOMBRE: _____				DIABETES (EVOLUCION) _____			1.- DIABETES MELLITUS			
FOLIO: _____				ALCOHOLISMO _____			2.- HIPERTENSION ARTERIAL			
EDAD _____				TABASQUISMO _____			3.- OBESIDAD			
SEXO _____				CONTROL METABOLICO _____			4.- DISLIPIDEMIAS			
TALLA _____										
CONTROL										
FECHA	PESO (KG)	IMC	A1c	GLUCEMIA	TENSION ARTERIAL	COLESTEROL TOTAL HDL LDL	TRIGLICERIDOS	EGO	MICROALBUMINURIA 1a 2a 3a	TRATAMIENTO
						TOTAL HDL LDL				
						TOTAL HDL LDL				
						TOTAL HDL LDL				

## ANEXO 2 CRONOGRAMA

SEPTIEMBRE						
Domingo	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado
31	Presentación	2	Conociendo mi Diabetes	4	Control y Complicaciones	6
Presentación y firma de consentimiento						
7	8	GRUPO 1 Ana Celia, Apolonia, Cosme, Graciela, Agustina, Elpidia.	GRUPO 2 Arturo, Benjamin, Nienes, Juana R, Brigida, Elvira.	GRUPO 3 Esperanza, Estela, Eva, Gregoria, Leovigilda, Lizbeth, Elia	GRUPO 4 M. Cabrera, Angeles, M. López, M.G. Regalado, M. Teresa,	13
Determinación de: Colesterol, Triglicéridos y A1c						
14	15	GRUPO 1 PRIMERA MUESTRA	GRUPO 1 SEGUNDA MUESTRA	GRUPO 1 TERCERA MUESTRA	19	20
Determinación de: Microalbuminuria						
21	22	GRUPO 2 PRIMERA MUESTRA	GRUPO 2 SEGUNDA MUESTRA	GRUPO 2 TERCERA MUESTRA	26	27
Determinación de: Microalbuminuria						
28	29	GRUPO 3 PRIMERA MUESTRA	GRUPO 3 SEGUNDA MUESTRA	GRUPO 3 TERCERA MUESTRA	3	4
Determinación de: Microalbuminuria						

OCTUBRE						
Domingo	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado
28	29	GRUPO 3 PRIMERA MUESTRA	GRUPO 3 SEGUNDA MUESTRA	GRUPO 3 TERCERA MUESTRA	3	4
Determinación de: Microalbuminuria						
5	6	GRUPO 4 PRIMERA MUESTRA	GRUPO 4 SEGUNDA MUESTRA	GRUPO 4 TERCERA MUESTRA	10	11
Determinación de: Microalbuminuria						
12	13	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	18
Consulta para orientación y cambio de tratamiento						
19	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	24	25
Consulta para orientación y cambio de tratamiento						
26	27	28	29	30	31	1

## ANEXO 3

### ESPECIFICACIONES E INSTRUCTIVO PARA MICRAL-TEST®

#### ES 12/30 tiras reactivas para la determinación semicuantitativa inmunológica in vitro de la albuminuria hasta 100 mg/L.

La excreción de albúmina urinaria de 20-200 mg/L se denomina microalbuminuria. La microalbuminuria es un síntoma precursor de enfermedades renales y cardiovasculares, caracterizadas ambas por una albuminuria persistente. La detección de la albuminuria puede ayudar al diagnóstico y tratamiento de la nefropatía incipiente en personas con diabetes e hipertensión<sup>1</sup>. Además, la microalbuminuria es un factor pronóstico en la población general referido a los resultados vasculares independientes de otros factores de riesgo tales como la hiperlipidemia, hipertensión o diabetes<sup>2,3</sup>.

Para obtener resultados correctos, siga meticulosamente las instrucciones contenidas en los párrafos "Ejecución del test" y "Evaluación" y consulte las informaciones en el párrafo "Causas de error".

**Material requerido adicionalmente:** Un recipiente para la recolección de la orina y un reloj con indicación de segundos.

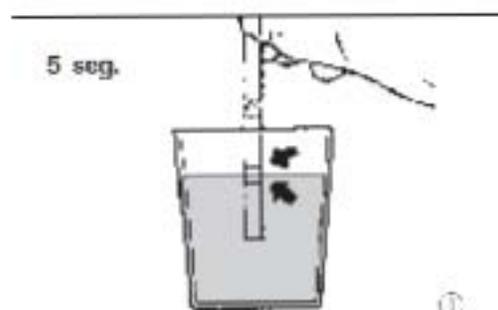
**Material de muestra:** El test se efectúa con la primera orina matutina, formada en estado de reposo, recolectada inmediatamente después de levantarse<sup>4</sup>. La actividad física puede resultar en una excreción de albúmina más elevada. En el caso de orina espontánea, la concentración de albúmina será ligeramente más elevada que la obtenida con la primera orina matutina<sup>5</sup>. No hay interferencias por turbidez de la orina<sup>6</sup>.

**Almacenamiento de la muestra:** Conservar la orina en el refrigerador (entre +2°C y +8°C) si no es analizada en el plazo de 3 días. La orina refrigerada (durante máx. 2 semanas) debe llevarse a una temperatura de al menos +10°C antes de usarla.

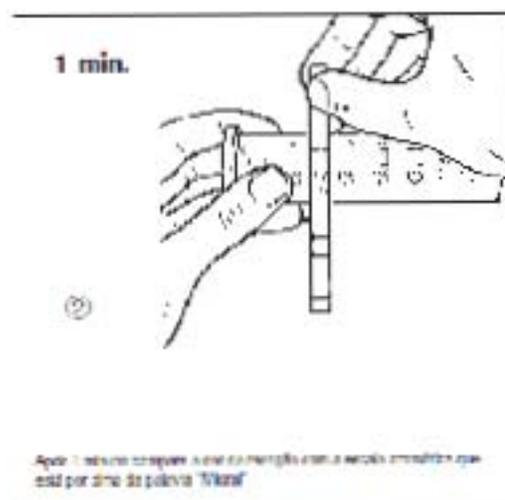
**Ejecución del test:** 1. Introducir verticalmente la tira reactiva en el recipiente, derecha y sin rozar las bordes del recipiente, y sumergirla en la orina hasta que el nivel de líquido se encuentre entre las dos bandas negras (ver flechas, Fig. 1). Extraer la tira reactiva después de 5 segundos y depositarla horizontalmente sobre el recipiente con la orina.

2. Después de **1 minuto**, comparar el color de la zona de reacción situada por encima de la inscripción "Micro" con la escala cromática indicada en la etiqueta del tubo de tiras reactivas (Fig. 2). Si el color resultante no es homogéneo, el decisivo será el color promedio. Es posible sobrepasar el tiempo de lectura hasta 5 minutos, dado que el color permanece estable durante este tiempo.

**Evaluación:** La reacción tiene lugar al humedecerse la zona de reacción. Si transcurrido un minuto ésta sigue estando seca a pesar de haber observado el tiempo y la profundidad de inmersión, habrá que controlar la evolución cromática después de otros 1 ó 2 minutos. Si aún así



Manguito a distancia durante 5 segundos durante el tiempo entre las duas bandas negras.



Após 1 minuto compare a cor da reação com a escala cromática que está por cima do pólvio "Micro".

la zona de reacción sigue seca, habrá que repetir el test con una nueva tira reactiva, observando la duración y la profundidad de inmersión.

Colores de reacción más claros que el bloque decolor que corresponde a aprox. 20 mg/L de albúmina, indican una concentración fisiológica de albúmina en orina (rango de referencia). El resultado del test de orbedo es positivo cuando por lo menos 2 de 3 orinas matutinas muestran un color de reacción que corresponde a 20 mg/L de albúmina (valor límite para microalbuminuria) o más. Si el resultado es positivo anote la concentración cuyo bloque de color está más próximo de la zona de reacción. En caso de que no quede claro, cuál color coincide con la zona de reacción, seleccione un rango (p.ej. 20-50 mg/L ó 50-100 mg/L). Un resultado positivo del test de orbedo debe ser verificado nefrológicamente. Dado que la excreción de albúmina está sujeta a variaciones fisiológicas circadianas<sup>6</sup>, los tests deben realizarse en 2 días diferentes, o en 3 días diferentes en caso de resultados contradictorios.

**Medición de concentraciones de albúmina superiores a 100 mg/L:** Para detectar una concentración de albúmina superior a 100 mg/L puede diluirse la muestra mezclando p.ej. una parte de orina con dos partes de agua. La concentración original de albúmina se calcula multiplicando el resultado obtenido por 3<sup>7</sup>.

**Causas de error:** Para que los resultados obtenidos mediante concentraciones sean fiables es preciso beber cantidades de líquido normales antes del test (0,5-2 L durante). Una toma inadecuada de líquido, ya sea por defecto o por exceso puede dar lugar a resultados erróneamente positivos o negativos. Se obtienen resultados falsos negativos si quedan residuos de detergentes altamente oxidantes en el recipiente o si la tira reactiva se sumerge demasiado. También pueden obtenerse resultados erróneos si no observarse el período de inmersión o el tiempo de lectura o de rozar el borde inferior del recipiente con la tira reactiva estando éste húmedo. No deben analizarse aquellas orinas que se hayan conservado fuera del refrigerador durante más de 3 días y que hayan sufrido una descomposición bacterial (pH > 8). La reacción cromática obtenida en orinas con una temperatura inferior a +10 °C es menos intensa. No se han observado interferencias por medicamentos, excepto por oxetetraciclina, que conduce a una elevación del 15% aproximadamente del resultado del test. Sin embargo se desconocen los efectos de fármacos y sus metabolitos sobre el test en la totalidad de los casos. En caso de duda se recomienda por tanto interrumpir la medicación y repetir el test siempre que esta medida sea justificable desde un punto de vista médico.

**Componentes:** Una tira reactiva contiene por cm<sup>2</sup>: Anticuerpos monoclonales anti-albúmina humana (IgG), mezclados con un colorante (5 µg albúmina fijada/0,5 µg).

**Principio del test<sup>8</sup>:** Detección inmunológica de albúmina humana por medio de un conjugado soluble de anticuerpo-ora. El exceso de conjugado se obtiene mediante albúmina humana inmovilizada. Reacciona cruzada con otras proteínas humanas como hemoglobina, transferrina, proteína de Bence-Jones, α<sub>1</sub>-antitripsina, α<sub>1</sub>-glicoproteína ácida, α<sub>2</sub>-amilasa, proteína de Bence-Jones<sup>9</sup> y proteína fijada de retinol (retinol binding protein) así como IgG, IgA, leucocitos y eritrocitos humanos fueron inferiores a 95 %<sup>10</sup>.

#### Características y límites del método:

Sensibilidad analítica

Punto de Corte ≥ 20 mg/L (>95% (rango 90-99%))

Especificidad analítica

Punto de Corte ≥ 20 mg/L (>90% (rango 70-90%))

Límite de detección: 20 mg/L

Método de referencia: procedimiento cualitativo inmunológico.

Rango de lectura: negativo hasta 100 mg/L. Posibilidad de evaluar concentraciones mayores mediante dilución de la orina (véase arriba: "Medición de concentraciones de albúmina superiores a 100 mg/L").

#### Almacenamiento, caducidad y desecho:

A temperaturas entre -2 °C y +8 °C puede almacenar las tiras reactivas hasta la fecha de caducidad indicada en el estuche y en la etiqueta del tubo de tiras reactivas, incluso una vez abierto. Si se almacenan las tiras reactivas a temperaturas ambiente hasta +30 °C, son estables durante 6 meses, siempre y cuando no se exceda la fecha caducidad indicada. No almacenar las tiras reactivas a temperaturas inferiores a -42 °C o superiores a +50 °C!

Desmenu el tubo de tiras reactivas con el tapón desecante inmediatamente después de extraer una tira reactiva.

Deseché las tiras reactivas usadas según las normas para material potencialmente infeccioso. El resto de los componentes del paquete puede desecharse como material de embalaje común.

**Observaciones:** En los siguientes casos la microalbuminuria no muestra necesariamente una relación directa con la presencia de lesiones renales causadas por diabetes o hipertensión: Enfermedades agudas, infecciones de las vías urinarias, resultados positivos para proteína, nitrito, leucocitos o eritrocitos (p.ej. con tiras reactivas ComburTest), embarazo, esfuerzos excesivos durante la recogida de la orina en la vejiga, desequilibrio grave del metabolismo y albúmina de origen postrenal.

Emplear sólo recipientes limpios bien lavados para la recolección de orina. (No añadir conservantes de orina!)

Si existe una proteinuria (p.ej. proteína ≥50 mg/dL o lo que es lo mismo 300 mg/L ó 0,3 g/L) con tiras reactivas ComburTest, en general no es necesario realizar la detección de microalbuminuria.

**! Comparar los colores, utilice siempre la escala cromática del tubo correspondiente a la tira reactiva que se ha utilizado!**

**Advertencia:** Las tiras reactivas contienen albúmina de origen humano. Aun cuando la sangre utilizada procede exclusivamente de donantes en los que no se han detectado anticuerpos VIH 1-2, hepatitis C y antígeno HBs, las tiras reactivas deben ser manejadas con el mismo cuidado que material potencialmente infeccioso, esto es, no tocar la zona de reacción, ni retirar la cobertura de plástico blanco de la tira reactiva.

La explicación de los símbolos empleados, las referencias bibliográficas y las patentes, se encuentran al final del prospecto.

Fecha de la última revisión: 2015-11

Información para el pedido:

Envase con 50 tiras reactivas: REF 11544389

Envase con 12 tiras reactivas: REF 11544047

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. <http://inafed.gob.mx/work/enciclopedia/EMM22queretaro/municipios/22013a.html>
2. Censos de comunidades a cargo del Centro de Salud “San Miguel Palmas”
3. Compendio de narraciones populares referentes a la historia de la comunidad San Miguel Palmas.
4. Swidorski D. Diabetes History. Defeat Diabetes Foundation. Última revisión Enero 22, 2014. Disponible en: <http://www.defeatdiabetes.org/diabetes-history/>
5. Lakhtakia R. The History of diabetes mellitus. Sultan Qaboos Univ Med J. Aug 2013 V.13(3).
6. Polonsky KS. The past 200 years in diabetes. N Engl J Med 2012;367:332-40.
7. American Diabetes Association. History of Diabetes. Última revisión Noviembre 11, 2013 Disponible en: <http://www.diabetes.org/research-and-practice/student-resources/history-of-diabetes.html>
8. Fiorina P. Secchi A. Pancreatic Islet Cell Transplant for Treatment of Diabetes. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. December 2007 Vol. 36 (4)999–1013
9. Mogensen CE, Tattersall R, Olsen S, et al. Diabetic Nephropathy. México: Aventis Pharma Inc; 2000
10. SINAVE/DGE/SALUD/Información histórica de estadísticas vitales nacimientos y defunciones 1893-2010. Junio 2011. Disponible en: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/libros/I\\_HISTO\\_DE\\_ESTA\\_V\\_NAC\\_Y\\_DEFU\\_1893\\_2010.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/libros/I_HISTO_DE_ESTA_V_NAC_Y_DEFU_1893_2010.pdf)
11. Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. Obesidad [Base de datos en internet]. Oficina regional para las américas. Disponible en: [http://www.paho.org/mex/index.php?option=com\\_content&view=category&id=824](http://www.paho.org/mex/index.php?option=com_content&view=category&id=824)

12. Instituto Nacional de Geografía y Estadística. Estadísticas a propósito del día mundial de la Diabetes. Aguascalientes. INEGI; Noviembre 2013.
13. Dirección General de Epidemiología. Boletín epidemiológico Diabetes Mellitus Tipo2 primer trimestre-2013. México: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica; 2013
14. Hernández M, Gutiérrez JP, Reynoso N. Diabetes mellitus en México. Estado de la epidemia. Salud Pública de México 2013; 55 (suppl2):S129-S136.
15. Instituto Nacional de Salud Pública. Obesidad en adultos: los retos de la cuenta abajo. México. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 Factsheets.
16. Wachter-Rodarte N. Epidemiología del síndrome metabólico. Gac Med Mex. Sep 2009;145(5):384-391.
17. Instituto Nacional de Salud Pública. Hipertensión arterial en adultos mexicanos: importancia de mejorar el diagnóstico oportuno y el control. México. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 Factsheets.
18. Instituto Nacional de Salud Pública. Resultados Nacionales. México. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012
19. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la Diabetes de la FID. 6ª ed.2013. Disponible en [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas)
20. Instituto Nacional de Salud Pública. Diabetes mellitus: urgente mejorar la atención y el control. México. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 Factsheets.
21. Instituto Nacional de Salud Pública. Diabetes mellitus: la urgencia de reforzar la respuesta de políticas públicas para su prevención y control. México. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 Factsheets.
22. Instituto Nacional de Salud Pública. Diabetes mellitus: estrategias para reducir su impacto en salud pública. México. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012factsheets.

23. Federación Internacional de Diabetes. América del norte y caribe síntesis regional Fact sheets. Atlas de la diabetes de la FID. 2014, 6ª ed. Disponible en [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas)
24. Zhang P, Zhang X, Betz J, Vistisen V, Sicree R, Shaw J. Economic impact of Diabetes. IDF Diabetes Atlas 2013; 6ª ed.
25. Zhang P, Zhang X, Betz J, Vistisen V, Sicree R, Shaw J. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. Diabetes reservh and Clinical Practice 2010;(87):293-301.
26. Arredondo A, De Icaza E, Costos de la Diabetes en América Latina: Evidencias del caso mexicano. Value in health. May 2011;14(3)S85-S88.
27. Arredondo A, Reyes G. Health disparities from economic burden of diabetes in middle-income countries: evidence from México. PLoS ONE 8(7):e68443. Doi>:10.1371/journal.pone.0068443
28. Instituto Nacional de Geografía y Estadística. México en cifras [Base de datos en línea]. México. INEGI. Información censada referida el 12 de Junio de 2010. Disponible en: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/mexicocifras/>
29. Escobedo J, Rico B. Incidencia y letalidad de las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes mellitus en México. Salud Pública Mex 1996;38:236-242.
30. Zelmanovitz T, Gerchman F, Balthazar A, Thomazelli F, Matos J, Canani L. Diabetic nephropathy. Diabetology & metabolic syndrome 2009;1:10 doi:10.1186/1758-5996-1-10. Disponible en: <http://www.dmsjournal.com/content/1/1/10>
31. Dabla PK. Renal function in diabetic nephropathy. World J Diabetes May 2010;1(2):48-56. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v1/i2/48.htm>
32. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. Dia Care Jan2004;27(1):s79-s83
33. Atkins R, Zimmet P. Diabetic kidney disease: act now or pay later. Arch Iran Med 2010; 13 (1): 77 – 80

34. Shae J, Sicree R, Zimmet P. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pr* 2010;87:4-14.
35. Elisondo AS, Sánchez ZM de J, González ChA. Aspectos fisiopatológicos del síndrome metabólico. En: González Ch A, Lavallo G F J, Rios G J de J. Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. México: Intersistemas; 2012. p33-47.
36. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-795. doi:10.2337/db09-9028.
37. Ortega CC, García MR, Cruz LM. Alteraciones de las células  $\beta$  pancreáticas y su asociación con síndrome metabólico. En: González Ch A, Lavallo G F J, Rios G J de J. Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. México: Intersistemas; 2012. p53-67.
38. Memorias del V congreso de nutriología FaSPyN. Monterrey, N.L. México; 3 y 4 de octubre de 2013. Universidad Autónoma de Nuevo León. 2013
39. Zanatta L, Boguszewski C, Borba V, Kulak C. Osteocalcin, energy and glucose metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(5):444-51
40. Biblióni R, Membrez M, Chou ChJ. Microbiota intestinal, obesidad y diabetes. *Ann Nestlé [Esp]*2009;67:39-48.
41. Cipriani E, Quintanilla A. Diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina. *Rev Med Hered, Lima*, v. 21, n. 3, jul. 2010. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2010000300008&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2010000300008&lng=es&nrm=iso).
42. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* January 2015; 37(suppl 1):S1-S92.
43. The American Association of Clinical Endocrinologists. Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2015 Consensus Statement. *Endocr Pract*. Apr2015;21(Suppl 1)1-87.
44. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Documento de posición ALAD con aval de Sociedades de Diabetes y Endocrinología Latinoamericanas

- para el tratamiento de la Diabetes Tipo 2. ALAD. República Dominicana. ALAD. 2010;18(Supl 2):1-10
45. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Consenso de Prediabetes. Documentos selectos de posición y consenso de ALAD. 2009. p. 1- 8.
  46. Nolte M, Hormonas pancreáticas y fármacos antidiabéticos. En: Katzung B, Masters S, Trevor A. Farmacología básica y clínica. China: McGrawHill;2010. p727-752.
  47. Porcellati F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine given in the evening as compared with in the morning in type 2 diabetes. Diabetes Care 2015;38:503-512
  48. Ampudia FJ, Calvo C, Cos X, García J, Jódar E, Mediavilla JJ. Liraglutida en el tratamiento de la diabetes tipo 2: recomendaciones para una mejor selección de los pacientes desde una visión multidisciplinaria. Av Diabetol. 2010;26:226-234.
  49. México, primer país del mundo que aprueba innovador fármaco para la diabetes tipo 2 [base de datos en internet]. México. Federación Mexicana de Diabetes.2013. Fecha de consulta marzo 2013.[p.1] Disponible en: <http://www.fmdiabetes.org/fmd/pag/noticias.php?id=MTc5Ng==>
  50. López P, Velandia C, Castillo G Sánche T, Álvarez J. Análogos de incretina e inhibidores de la DDP-4: ¿qué papel desempeñan en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares?. Rev. Colomb. Cardiol. 2013;20(5):p287-299.
  51. Rosas J, Rosas J, Romero A. Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la diabetes mellitus. ALAD 2015;5(1):p19-37.
  52. Isea J, Viloría J, Ponte C y Gómez J. Complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus: cardíacas, vasculocerebrales y enfermedad arterial periférica. Rev. Venez. Endocrinol. Metab. 2012;10(supl.1):p.96-110.
  53. Valero K, Marante D, Torres M, Ramirez G, Cortés R, Carlini R. Complicaciones microvasculares de la diabetes. Rev. Venez. Endocrinol. Metab. 2012;10(supl1):p111-137.

54. Navarro J, Mora-Fernandez C, Macía M, Martínez-Castelao A, Górriz J, De Álvaro F. Fisiopatología de la Nefropatía diabética. *NefroPlus* Mar 2010;1(1)
55. Carpena M, Rados D, Sortica D, De Souza B, Fernandes A, Canani E, et al. Genetics of diabetic nephropathy. *Arq Bras Endocrinol Metab.* Apr/Mar.2010;54(3):p253-261.
56. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Prevención, diagnóstico y tratamiento temprano de la nefropatía diabética. Documentos selectos de posición y consenso de ALAD. 2009. p. 1- 8.
57. Wada T, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Kaneko S, Furuichi K, Clinical impact of albuminuria in diabetic nephropathy. *Clin. Exp. Nephrol* 2012;(16):p.96-101.
58. Acosta Leyva JA, Ruiz Ríos R, Preza Martínez JA, et al. Frecuencia de daño renal y síndrome metabólico en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 y/o Hipertensión arterial en el primer nivel de atención rural y evaluación de respuesta a tratamiento. *Rev. Med. UV.* Enero-Junio 2012;12 (Num1):14-19.
59. López MF, Reza AA, Suárez OJ, Villa AR, Ríos VA, GómezPF, et al. Logros de la Atención Especializada de la Diabetes en México. *Gac Med Mex* 2009;145:1-6.