



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**UNIDAD ACADÉMICA**

**CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR**

**“DR. IGNACIO CHÁVEZ”**

**EFFECTIVIDAD DE UN MÓDULO INTEGRAL DE  
DIABETES POR ETAPAS (MIDE) CON BASE EN LAS  
COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**TRABAJO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN MEDICINA FAMILIAR**

**PRESENTA:**

**DRA. AMARANTA LUCÍA MÁRQUEZ BOUCHÁN**

**MEXICO, DISTRITO FEDERAL**

**AÑO 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.

**EFFECTIVIDAD DE UN MÓDULO INTEGRAL DE DIABETES POR ETAPAS (MIDE) CON  
BASE EN LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

**DRA. AMARANTA LUCÍA MÁRQUEZ BOUCHÁN**

A U T O R I Z A C I O N E S :

**DR. LUIS ALBERTO BLANCO LOYOLA**

DIRECTOR MÉDICO DE LA C.M.F. "DR. IGNACIO CHAVEZ"

**DRA. MARISELA NOLASCO OROZCO**

COORDINADORA DE ENSEÑANZA DE LA C.M.F. "DR. IGNACIO CHÁVEZ"

**DR. MIGUEL ÁNGEL HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA FAMILIAR DE LA  
C.M.F. "DR. IGNACIO CHAVEZ". PROFESOR DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA  
FAMILIAR FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M.

**M.C. ALBERTO GONZÁLEZ PEDRAZA AVILÉS**

ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS  
PROFESOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

**DR. OSCAR ACEVEDO GILES**

ASESOR CLÍNICO DE TESIS  
COORDINADOR DEL MÓDULO MIDE CMF "DR. IGNACIO CHÁVEZ"

**LIC. GABRIELA SANDOVAL MIRANDA**

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA Y CAPACITACIÓN DEL ISSSTE.

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL.

AÑO 2015.

**EFFECTIVIDAD DE UN MÓDULO INTEGRAL DE DIABETES POR ETAPAS  
(MIDE) CON BASE EN LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES  
MELLITUS TIPO 2**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

**DRA. AMARANTA LUCÍA MÁRQUEZ BOUCHÁN**

A U T O R I Z A C I O N E S

**Dr. Francisco Javier Fulvio Gómez Clavelina**

JEFE DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR

FACULTAD DE MEDICINA

U.N.A.M.

**Dr. Felipe de Jesús García Pedroza**

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA  
FAMILIAR

FACULTAD DE MEDICINA

U.N.A.M.

**Dr. Isaías Hernández Torres**

COORDINADOR DE DOCENCIA DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA  
FAMILIAR

FACULTAD DE MEDICINA

U.N.A.M.

# ÍNDICE GENERAL:

<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>6</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>67</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>67</b>
<b>OBJETIVOS:</b>	
• General.....	<b>67</b>
• Específicos.....	<b>67</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	
• Tipo de estudio.....	<b>67</b>
• Población, lugar y tiempo.....	<b>67</b>
• Tipo y tamaño de la muestra.....	<b>67</b>
• Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	<b>68</b>
• Información a recolectar (variables) .....	<b>69</b>
• Método o procedimiento para captar la información.....	<b>69</b>
• Consideraciones éticas.....	<b>69</b>
<b>RESULTADOS</b>	
• Descripción de los resultados.....	<b>72</b>
• Tablas (cuadros) y gráficas.....	<b>72</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>73</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS: .....</b>	<b>74</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>75</b>

## **EFFECTIVIDAD DE UN MÓDULO INTEGRAL DE DIABETES POR ETAPAS (MIDE) CON BASE EN LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Amaranta Lucía Márquez Bouchán\*; Alberto González Pedraza Avilés\*\*; Oscar Acevedo Giles\*\*\*

\*Alumna del Curso de Especialidad en Medicina Familiar, Clínica de Medicina Familiar “Dr. Ignacio Chávez”, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)

\*\*Profesor de la Subdivisión de Medicina Familiar, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

\*\*\* Médico adscrito al Módulo Integral de Diagnóstico por Etapas (MIDE) de la Clínica de Medicina Familiar “Dr. Ignacio Chávez”, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)

Correspondencia:

Amaranta Lucía Márquez Bouchán  
[dra.marquez.bouchan@gmail.com](mailto:dra.marquez.bouchan@gmail.com)

## Marco teórico

### 1.1 Antecedentes del tema y del problema

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica de causas múltiples, cuyo riesgo de presentarla se incrementa con la edad, antecedentes de diabetes familiar, obesidad, sedentarismo y antecedentes personales de diabetes gestacional, entre otros, todos ellos altamente prevalentes entre la población mexicana de todas las edades.

Se define como un desorden metabólico de causas múltiples caracterizado por la hiperglucemia crónica asociada a alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas, que se producen como consecuencia de defectos en la secreción de insulina o de su acción o de ambas cosas a la vez. La hiperglucemia crónica propia de la diabetes se asocia con lesiones a largo término, disfunciones o fracasos de diversos órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Los síntomas (sed, poliuria, pérdida de peso) pueden estar presentes pero no son específicos y pueden faltar completamente. Diversos procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes, desde la destrucción autoinmunitaria de las células  $\beta$  (en la tipo 1) a la resistencia periférica a la acción de la insulina (alteración predominante en la tipo 2), aunque la base no es otra que la deficiencia en la acción de la insulina en sus tejidos diana.

Con base en los términos conceptuales mencionados previamente, la hiperglucemia puede evolucionar en forma asintomática, sin diagnóstico y/o tratamiento, hacia complicaciones crónicas micro y macrovasculares; además se ha demostrado la alta prevalencia de condiciones comórbidas en la población diabética y problemas en la calidad de la atención, lo cual contribuye de manera importante a la mayor incidencia de dichas complicaciones.

---

#### *Diabetes mellitus tipo 2*

---

### Definición

La DM 2 conocida anteriormente como diabetes no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta, es la forma más prevalente de diabetes (90%-95%) y el riesgo de desarrollarla aumenta con la edad, la obesidad y el sedentarismo. Resulta de la asociación de insulinoresistencia y secreción compensatoria deficiente de insulina, con posible predominio de la insulinoresistencia o el déficit secretor relativo, aunque ambas condiciones son necesarias.

Suele iniciarse de forma progresiva después de los 40 años, aunque en los últimos años existe un incremento notable en personas jóvenes e incluso en niños. No tiende a la cetosis, aunque esta complicación puede desencadenarse en algunas circunstancias como estrés o enfermedades intercurrentes. A menudo cursa con obesidad, y los pacientes que no son obesos suelen tener una mayor proporción de grasa abdominal. Tiene pronunciada agregación familiar, causas múltiples y diferentes, la genética es compleja y no está

totalmente definida. Este tipo de diabetes también es heterogéneo, por lo que se espera que en el futuro se puedan identificar procesos patogénicos específicos y defectos genéticos que permitan una mejor clasificación.

Los pacientes permanecen a menudo sin diagnóstico, y como consecuencia sin tratamiento durante años dado el desarrollo lento, la ausencia de síntomas o su infravaloración; este hecho puede dar lugar a que algunos pacientes tengan complicaciones crónicas en el momento del diagnóstico.

## **Datos epidemiológicos**

En el aspecto epidemiológico se puede citar varios aspectos clave que han llamado la atención de la comunidad médica en los últimos años.

La DM 2 es reconocida como una de las enfermedades de mayor prevalencia en el mundo que afecta a más de 347 millones de personas según la Organización Mundial de la Salud,<sup>1</sup> número que probablemente se duplique en las próximas décadas, estimándose que para el 2030 habrá 366 millones.<sup>2,3</sup> Según la Federación Internacional de Diabetes México figura como el sexto país con mayor número de diabéticos a nivel mundial. Se ha estimado que la esperanza de vida de los pacientes diabéticos se reduce entre 5 y 10 años; en México, la edad promedio de las personas que murieron por diabetes en 2010 fue de 66.7 años, lo que sugiere una reducción de 10 años.<sup>1</sup>

Se calcula que entre 2000 y 2025 la prevalencia en los individuos mayores de 20 años pasará del 7,8% al 10% en Italia, del 7,6% al 8,9% en EE. UU., del 2,2% al 3,4% en China y del 8,1% al 12,3% en México. Esto acontece como consecuencia de varios factores, como la mayor longevidad de la población, rápidos cambios culturales y sociales, urbanización, progresivo incremento de la obesidad (ha hecho fortuna el término «diabesidad» para evidenciar la relación entre ambas enfermedades), sedentarismo y tabaquismo, que puede ser un factor importante por su contribución a la producción de insulinoresistencia.

Un factor que condiciona su prevalencia es el origen étnico, de modo que algunos grupos tienen cifras muy elevadas, como los individuos de raza negra (casi el doble que en blancos no hispanos en EE. UU.) o los indios pima norteamericanos, que están afectados en más de la mitad entre los 45 y 75 años. Es importante destacar que se ha descrito un aumento de la prevalencia en muchas comunidades diferentes, como en esquimales (en donde era excepcional hasta hace pocos años), algunos árabes, México-americanos, coreanos, chinos, etc.

Los grupos étnicos especialmente castigados tienen en general en común el hecho de haber sufrido importantes cambios en sus hábitos alimentarios en pocos años como es el caso de México, donde la tendencia al aumento en el consumo de comida denominada “chatarra” que se caracteriza por un elevado contenido calórico y nutrimentos de baja calidad.

La explosión de la enfermedad en estas comunidades se debe probablemente a la introducción de estos cambios alimentarios en un contexto de hiperinsulinismo genéticamente condicionado. Estas diferencias pueden estar condicionadas, además de los factores comentados, por la residencia en áreas rurales o urbanas (menor prevalencia en áreas rurales) y por la altura sobre el nivel del mar a la cual vive esa población (parece menor en poblaciones ubicadas a más de 3000 m sobre el nivel del mar, quizá en relación con la vasodilatación y la mayor sensibilidad a la insulina).



La prevalencia de DM 2 es parecida entre varones y mujeres. La incidencia y la prevalencia de la DM 2 dependen en gran medida del índice de masa corporal, la duración en años del exceso de peso y la actividad física. Es notable que la participación en actividades deportivas durante la juventud se correlacione negativamente con la posterior aparición de diabetes en cualquiera de los grupos de edad en que se analice.

La conversión de tolerancia anormal a la glucosa (TAG) a DM 2 varía en diferentes estudios poblacionales: 1,5% por año en algunas poblaciones de Gran Bretaña, 7% por año en algunas de EE. UU. y 12,6% por año en una cohorte de Sudáfrica. Finalmente, se ha comprobado que el bajo peso al nacer aumenta el riesgo de resistencia a la insulina en la edad adulta.

Niños y jóvenes están expuestos cada vez más a DM 2. Así, entre los afroamericanos de 10 a 19 años de edad, la prevalencia de DM 2 es de 1,06 por 1000 y la incidencia anual de 19 por 100 000. Los datos de los que se dispone son cada vez más precisos y pueden contribuir de forma decisiva a la comprensión de la etiopatogenia de la enfermedad.

Un aspecto epidemiológico que actualmente recibe mucha atención es la asociación entre diabetes, obesidad y cáncer. Los mecanismos son múltiples (sobreproducción de IGF-1 y receptores de insulina por las células cancerosas, aumento de síntesis de andrógenos inducido por la insulina en la premenopausia, citocinas segregadas por adipocitos activan entre otros el TNF- $\alpha$  que potencia el crecimiento de células tumorales, exceso de glucosa en la DM utilizado por las células tumorales por una vía no mediada por la insulina, entre otros). El hecho clínico es que el riesgo relativo para cáncer en pacientes obesos diabéticos es de más de 3 para hígado, páncreas y endometrio, y de alrededor de 1,5 para mama, vejiga urinaria y colon y, curiosamente, de 0,78 para próstata. La metformina es el único fármaco que se asocia a reducción de riesgo.

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012)<sup>4</sup> reportó que en nuestro país la obesidad y el sobrepeso como factores de riesgo han mostrado un punto de inflexión con tendencia a la baja respecto a la prevalencia reportada en años anteriores, registrándose una prevalencia de 73% para las mujeres y 69.4% para los hombres; además de que siete veces más mexicanos que se saben diabéticos se encuentran en un control metabólico óptimo (1.6 millones en 2012 que equivale 24.5% respecto a 200 mil pacientes en 2006 que equivale a 5.29% de los pacientes diabéticos); no obstante, se enfatiza en que los niveles registrados distan mucho de ser aceptables, aún hay un número importante de pacientes diabéticos que no están bajo control (la encuesta estima que son tres de cada cuatro) y no reciben el seguimiento adecuado por lo que están más expuestos a presentar una complicación. Asimismo la Encuesta reporta que cerca del 13% de los pacientes diabéticos reportó estar recibiendo insulina, ya sea como único tratamiento o en combinación con tratamiento oral (esto contrasta con el 7.3% que se reportaba en 2006).

Ante este panorama se puede asegurar que la DM2 constituye aún un problema sanitario de enorme magnitud que además afecta a todos los estratos sociales, más en los de bajos recursos por diagnóstico tardío y casi nulo enfoque preventivo. Más aún, en México las estimaciones sobre los costos de atención de los pacientes con DM2 se han calculado entre 700 hasta 3,200 dólares anuales, lo que se traduce en 5 a 14% del gasto en salud destinado a la atención de esta enfermedad y sus complicaciones, inversión que de acuerdo con la

Federación Internacional de Diabetes se relaciona directamente con las tasa de mortalidad por esta causa.

## **Fisiopatología**

La DM 2 es un síndrome en el que se incluyen formas de DM no asociadas a procesos autoinmunitarios. La DM 2 engloba un conjunto heterogéneo de formas de DM (primarias y secundarias) con diversas alteraciones genéticas, metabólicas y clínicas. Para el estudio de la DM 2 con implicaciones diagnósticas y terapéuticas es útil diferenciar dos grandes grupos:

- a) DM 2 asociada a obesidad, y
- b) DM 2 no asociada a obesidad.

### *DM tipo 2 asociada a obesidad*

#### *Factores genéticos*

La forma más común de diabetes tipo 2 se asocia a obesidad (85%) y tiene un marcado componente genético con una concordancia entre gemelos homocigotos del 80%, que llega hasta el 96% si se considera el estado de intolerancia hidratarbonada. La concordancia entre hermanos gemelos monocigotos supera a la de dicigotos, lo que refuerza el carácter genético sobre la influencia del ambiente intrauterino.

La DM 2 tiene una herencia poligénica y requiere la contribución de múltiples alelos diabetogénicos. La contribución de cada variante al riesgo global es pequeña, a veces no claramente reproducible o variable según la población estudiada. Los alelos identificados hasta el momento no permiten explicar la predisposición genética a la DM 2 y es muy probable que el efecto de los genes diabetogénicos dependa de su interacción con factores nutricionales y ambientales.

Las bases moleculares de la herencia de la DM 2 asociada a obesidad no han podido dilucidarse debido a:

- Su heterogeneidad;
- Comienzo tardío, que imposibilita el diagnóstico temprano y correcto y dificulta los estudios genéticos, e
- Importante componente ambiental que incluye factores como obesidad, actividad física, fármacos y carencias nutricionales intrauterinas.

La elevada prevalencia (5% en países occidentales) de esta enfermedad permite que en una misma familia pueda coexistir más de un tipo genético de diabetes. En conclusión, la DM 2 del obeso es una enfermedad de herencia poligénica cuyo fenotipo es el efecto acumulativo de la expresión defectuosa de más de un gen en el contexto de un ambiente específico.

#### *Mecanismos patogénicos*

La DM 2 está causada por la respuesta inadecuada de las células beta pancreáticas al aumento de resistencia insulínica típicamente asociada con el envejecimiento, la obesidad y el sedentarismo. En un contexto de balance energético positivo y obesidad se produce la expansión y el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo. Sin embargo, la acumulación excesiva de grasa puede

llevar a la disfunción y el agotamiento de la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo. La grasa que no se puede almacenar en el tejido adiposo produce un efecto inflamatorio en este órgano. Se caracteriza por la infiltración de macrófagos que liberan citocinas proinflamatorias que contribuyen al desarrollo de resistencia insulínica (RI) no sólo en el tejido adiposo, sino también en órganos periféricos como el músculo o el hígado. Además de las citocinas, el fracaso de la capacidad de almacenamiento de grasa en el tejido adiposo hace que el exceso de lípidos se acumule de manera ectópica en músculo, hígado y célula b. Estos tipos celulares no están diseñados para almacenar nutrientes y en ellos la acumulación de lípidos produce un efecto tóxico denominado lipotoxicidad que contribuye a la RI. La RI disminuye la utilización de glucosa en el músculo, y en el hígado aumenta la producción hepática de glucosa en relación con el aumento de la glucogenólisis y la gluconeogénesis secundaria al aumento de lactato, glicerol, alanina y ácidos grasos libres. La célula b también se ve afectada por el efecto tóxico del exceso de lípidos y glucosa, un fenómeno conocido como glucolipotoxicidad y que contribuye al fracaso de la célula b.

En este contexto de exceso de nutrientes, lipotoxicidad e inflamación en tejido adiposo, músculo, hígado y célula b, el desarrollo de las manifestaciones específicas del síndrome metabólico requiere y depende del grado de vulnerabilidad genética determinada de los órganos metabólicos esenciales. Aquellos individuos con vulnerabilidad genética en la célula b al insulto nutricional serán más proclives al desarrollo de diabetes. Igualmente, la dotación genética del músculo será fundamental en el desarrollo de RI. Defectos en el repertorio genético del hígado determinarán el desarrollo de hígado graso, resistencia a la insulina y predisposición a la estatohepatitis.

La utilización de estrategias de análisis genómico amplio con el empleo de polimorfismos (wide genome scan) ha permitido identificar nuevos genes relacionados con el desarrollo de diabetes tipo 2. Los genes identificados que aplican esta estrategia incluyen: CdKAL1, CdKN2A, CdKN2B, HHEX, IGF2BP2, WFS1, MTNR1B, IRS1SLC30A8, PPAR $\gamma$ , KCNJ11 y TCF7L2. Este último es posiblemente el más importante, dado que las mutaciones en un alelo aumentan el riesgo de diabetes en 1,45, y si se heredan dos alelos mutantes el riesgo relativo se eleva hasta 2,45. Aunque la función de estos genes no está perfectamente establecida, llama la atención que la mayoría de ellos están relacionados con la secreción de insulina, por lo que pudiera interpretarse que los defectos genéticos en la célula b son predominantes. Sin embargo, en este análisis existe un sesgo, dado que el criterio clínico para su identificación fue la asociación con hiperglucemia y, por tanto, dependiente de un fracaso de célula b.

La identificación de genes relevantes en el desarrollo de resistencia a la insulina hubiera sido más específica si el criterio escogido hubiera sido el de obesidad. En este contexto, la hiperglucemia típica de la DM 2 es el resultado de la falta de adecuación entre secreción y sensibilidad insulínicas, modulada por la interacción entre diversos factores ambientales y un genoma que confiere susceptibilidad genética.

### *Factores ambientales: obesidad, nutrición y estilo de vida*

Diversos factores ambientales influyen en la DM 2. La obesidad es un factor patogénico importante en el contexto de la DM tipo 2 debido a su asociación con

inflamación y lipotoxicidad. Recientemente se ha sugerido que el factor más importante no es la cantidad de masa grasa acumulada en términos absoluto sino la disfunción del tejido adiposo y el fracaso en su capacidad de expansión. Ello podría explicar la existencia de RI en individuos diabéticos delgados. La hipótesis de la incapacidad de expansión y de funcionalidad del tejido adiposo propone que es más importante y predictiva de RI y diabetes la capacidad residual para la expansión del tejido adiposo que la cantidad de masa grasa absoluta almacenada per se.

Se han sugerido diversos factores de riesgo de tipo nutricional entre los que se pueden identificar:

- Alteraciones en el porcentaje relativo de diversos tipos de lípidos
- Tipo de hidratos de carbono particularmente los de alto índice glucémico
- Consumo de carne roja rica en hierro precursor de compuestos nitrosos de carácter tóxico para la célula b, y
- Efecto beneficioso de la ingesta alcohólica moderada.

En relación con el estilo de vida, la actividad física se asocia con mejora de la sensibilidad insulínica, mientras que la acción simpaticomimética del tabaco podría aumentar la glucemia. La malnutrición fetal podría contribuir al desarrollo de DM 2 en la edad adulta mediante la reducción de la masa de células b-pancreáticas. Tal defecto determinaría la incapacidad de las células b para cubrir las necesidades de la demanda insulínica. Por otra parte, se ha señalado que el retraso de crecimiento intrauterino es también un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad un factor condicionante de RI.

### *DM tipo 2 no asociada a obesidad*

#### *Diabetes mellitus del adulto de inicio juvenil*

Si bien las formas comunes de DM 2 tienen una herencia poligénica, existe una clase específica con herencia monogénica que representa un 2%-5% de los pacientes con DM 2. Este subtipo, denominado MODY (mature onset diabetes of young), se caracteriza por su inicio temprano, su herencia autosómica dominante y por presentar una secreción defectuosa de insulina. Dentro de la categoría MODY se han identificado hasta siete subtipos, en relación con su marcada heterogeneidad genética. Aunque su prevalencia es poco conocida, estudios realizados en poblaciones francesa y española sugieren que la forma más común es el MODY tipo 2 (superior al 40%), caracterizado por presentar mutaciones en el gen de la glucocinasa.

Defectos en este gen determinan un aumento del umbral glucémico para estimular la secreción insulínica y alteraciones hepáticas caracterizadas por un aumento de la glucemia posprandial y de la producción hepática de glucosa.

El MODY tipo 2 presenta manifestaciones clínicas poco agresivas, no se asocia a obesidad, hipertensión arterial o alteraciones lipídicas ni a un aumento de la frecuencia de complicaciones típicas de la diabetes.

El MODY tipo 3, el segundo en orden de frecuencia (superior al 25%), se asocia a defectos en el factor nuclear hepático 1 a (HNF-1a) y defectos en este gen se asocian a secreción defectuosa de insulina que resulta en una forma grave de DM de aparición pospuberal, que requiere tratamiento insulínico y se asocia a

retinopatía y proteinuria; no se asocia a obesidad, Dislipidemia o hipertensión arterial.

Otras formas menos frecuentes incluyen el MODY tipo 1, por mutaciones en el gen del factor nuclear hepático 4 a (HNF-4a), y que se caracteriza por presentar una diabetes grave con frecuente desarrollo de complicaciones, el MODY 5, por mutaciones en el gen HNF1b, que asocia alteraciones quísticas renales y hepáticas.

Recientemente se ha identificado una forma de DM con insuficiencia pancreática por mutaciones en el gen CEL VNTR.

En conjunto, las siete formas sólo explicarían hasta el 80% de los individuos con fenotipo MODY, lo que sugiere la existencia de otros defectos genéticos no conocidos hasta el momento (MODY X).

#### *Diabetes mellitus asociada a mutaciones en el gen de la insulina*

Es una causa rara de DM, con herencia autosómica dominante, probablemente letal en la forma homocigota dado que todos los pacientes identificados son heterocigotos. Las manifestaciones clínicas son leves, ya que conservan un alelo normal del gen insulínico.

#### *Diabetes mellitus asociada a mutaciones en el gen del receptor insulínico*

Se han identificado un total de 35 mutaciones de este gen, mayormente en familias con síndromes caracterizados por extrema resistencia a la insulina. En conjunto, las mutaciones en el receptor insulínico sólo suponen un 0,1% del total de los casos de DM.

#### *Diabetes autoinmunitaria latente del adulto*

Esta forma de diabetes de base autoinmunitaria se caracteriza por mantener suficiente secreción insulínica para evitar la cetoacidosis durante períodos de tiempo prolongados. Por ello, a pesar de tener una patogenia similar a la de la DM 1, se presenta clínicamente como DM 2.

### **Diabetes mellitus y síndrome metabólico**

Durante los últimos 15 años, Modam, Reaven, Hjermann y Scheen<sup>5</sup> definieron, con la ayuda de datos epidemiológicos, biológicos y clínicos, un nuevo síndrome, el síndrome metabólico, el cual asocia resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, trigliceridemia con concentraciones altas de lipoproteínas de muy baja densidad, colesterolemia de HDL bajo, partículas de LDL de pequeña densidad, hipertensión, hipofibrinólisis y distribución central del tejido adiposo. En este síndrome plurimetabólico o de resistencia a la insulina, se sabe que algunos elementos desempeñan una función independiente en el desarrollo de enfermedades crónicas, que pueden causar discapacidades y con frecuencia se relacionan: diabetes tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad cardíaca coronaria.<sup>5</sup>

Este síndrome, conjuntamente con la hiperlipidemia (asociación riesgosa en la diabetes) contribuye a acentuar los factores de riesgo.

## Diagnóstico

El criterio básico para el diagnóstico es la hiperglucemia. Antes de definir criterios puede ser útil recordar algunos aspectos técnicos ya que en la práctica médica cotidiana son esenciales para dictar la conducta terapéutica.

La glucemia basal es la concentración de glucosa en sangre en el período postabsortivo del ayuno nocturno; para su valoración correcta se requiere un ayuno de 8-12 h. Debe conocerse el método practicado y sus límites de normalidad, así como la procedencia de la muestra (venosa o capilar, sangre total, plasma o suero). La omisión de cualquiera de estos datos debería invalidar el resultado, ya que en muchas ocasiones (cuando no hay manifestaciones clínicas) el diagnóstico se basará sólo en el análisis. Por lo común, la sangre se obtiene por punción venosa y debe procurarse que la extracción se haga con la mínima estasis posible. En ayunas, la glucemia en sangre capilar (que equivale a la de la sangre arterial) es idéntica a la de la sangre venosa, pero durante el período posprandial es más elevada, ya que los tejidos retiran glucosa para la nutrición celular.

Aunque los laboratorios trabajan siempre con plasma o suero, debe recordarse que la glucemia en sangre total es aproximadamente el 15% más baja que en el plasma y se modifica de forma inversa con el hematocrito.

El método de la glucosa-oxidasa es un procedimiento enzimático que determina exclusivamente glucemia verdadera y, salvo que se indique lo contrario, las cifras proporcionadas corresponden a glucemia verdadera (glucosa-oxidasa) en plasma de sangre venosa.

La glucemia también puede determinarse de forma aproximada en una gota de sangre capilar (que se obtiene del pulpejo del dedo o del lóbulo de la oreja por punción con una lanceta), con tiras reactivas impregnadas en glucosa-oxidasa, que se leen mediante reflectómetros domésticos o en aparatos de química seca de mayor precisión.

Otra consideración importante que hay que realizar es que muchos fármacos actúan sobre el metabolismo de la glucosa por mecanismos diversos (aumento o disminución de la síntesis y liberación de insulina, interferencia con la insulina o los hipoglucemiantes orales) y a menudo desconocidos. Cuando la determinación de la glucemia se lleva a cabo con fines diagnósticos, estos fármacos deben suprimirse siempre que sea posible.

La curva de glucemia o prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) consiste en la administración de una dosis oral de glucosa y la práctica de extracciones secuenciales de sangre para determinar la glucemia. Es sólo una prueba para el diagnóstico y, por tanto, nunca debe realizarse si ya está establecido. Tiene sentido sólo en pacientes que tienen una glucemia normal pero existe sospecha de diabetes, o bien en individuos que presentan una hiperglucemia basal aunque inferior al límite diagnóstico. La estandarización de esta prueba es fundamental para su utilización en clínica.

Los criterios de la OMS son los siguientes:

- a) administración de 75 g de glucosa (en niños 1,75 g/kg) disuelta en 375 mL de agua e ingerida en 5-10 min;
- b) extracciones de sangre a los 0 y 120 min y opcionalmente a los 60 y 90 min;
- c) ayunas desde 12 h antes de la prueba, permanecer en reposo y abstenerse de fumar;

- d) dieta libre los 3 días previos a la prueba, con especial cuidado para no limitar los glúcidos a menos de 200 g/día, y
- e) el paciente no debe padecer una enfermedad intercurrente, estar convaleciente de algún proceso ni recibir medicación que pueda alterar la tolerancia hidratos de carbono.

El diagnóstico de DM se establece mediante alguna de las opciones que se exponen a continuación:

1. Síntomas típicos: poliuria, polidipsia y pérdida de peso sin motivo aparente y una glucemia casual (en cualquier momento del día sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última ingesta) igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L).
2. Glucemia en ayunas de 8 o más horas igual o superior a 126 mg/dL (7 mmol/L).
3. Glucemia igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) a las 2 h de la sobrecarga de glucosa durante una PTGO.

Los valores de glucemia se refieren a plasma venoso. En ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación metabólica aguda, el diagnóstico debe confirmarse con una repetición de la prueba otro día.

En las personas asintomáticas es esencial tener al menos un resultado adicional de glucemia igual o mayor a las descritas en los puntos 2 y 3.

Para estudios epidemiológicos el criterio debe ser una glucemia plasmática en ayunas igual o superior a 126 mg/dL (7 mmol/L). Esta recomendación se establece en aras de la estandarización y además para facilitar el trabajo de campo, particularmente cuando la PTGO es difícil de realizar. El uso de la glucemia basal como criterio único puede conducir a estimaciones de prevalencia levemente más bajas que las que se obtendrían por combinación de la glucemia plasmática de ayuno y la PTGO. Se reconoce también un grupo intermedio de sujetos cuyos valores de glucosa basal no alcanzan los criterios para el diagnóstico de diabetes, pero son demasiado elevados para considerarse normales.

Este grupo, denominado glucemia de ayuno alterada (GAA), se define por glucemias plasmáticas de ayuno superior o igual a 100 mg/dL (5,6 mmol/L), pero inferior a 126 mg/dL (7 mmol/L). El comité acepta el concepto previo de tolerancia alterada a la glucosa (TAG), glucemia a las 2 h de la PTGO superior o igual a 140 mg/dL (7,8 mmol/L), pero inferior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

En 2009, el Comité Internacional de Expertos recomendó una cuarta forma de realizar el diagnóstico de DM, una HbA1c superior o igual al 6,5% determinada en un laboratorio que utilice un método certificado y estandarizado por National Glycohemoglobin Standardization Program, comparable con el método de referencia de DCCT.

En ausencia de hiperglucemia inequívoca debe ser confirmada con otra determinación. Un valor entre el 5,7% y el 6,4% identifica a personas con alto riesgo de DM en el futuro y en ellas podría aplicarse el término prediabetes. Estas personas deben ser informadas y aconsejadas sobre estrategias preventivas efectivas. Se debe tener en cuenta que las concentraciones de HbA1c varían en personas con ciertas formas de anemia, hemoglobinopatías y recambio mayor que lo habitual de glóbulos rojos (p. ej., después de hemorragias o transfusiones). Sin embargo, a pesar de las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), el valor diagnóstico de la HbA1c no está universalmente aceptado.

## Cuadro clínico

La DM es con frecuencia asintomática y se diagnostica en un análisis sistemático. En algunas ocasiones aparece en forma de cetoacidosis grave de inicio relativamente súbito (más frecuente en la DM tipo 1), mientras que otras veces la sospecha diagnóstica viene dada por una nicturia aislada, una balanitis o una vulvovaginitis rebeldes, trastornos visuales de acomodación, etc.

Las formas de presentación tradicionalmente se clasifican en metabólica, no metabólica y asintomática.

### *Presentación metabólica*

Es la forma clásica de presentación de la DM 1, aunque no es infrecuente en algunas DM 2 con componente insulínopénico. El comienzo es brusco, con un período de pocas semanas o, como máximo, algunos meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. La presentación puede llegar a ser muy aguda, sobre todo en niños que se diagnostican en cetoacidosis en el 25% de los casos. La poliuria es franca (3-5 L/día) y llama más la atención por la noche, de modo que la reaparición de una enuresis en niños debe obligar a pensar en la diabetes. La polidipsia es también evidente, aunque puede llamar menos la atención que la poliuria. A menudo, el cuadro empeora porque la sed provoca la ingestión de grandes cantidades de bebidas azucaradas que aumentan la hiperglucemia. La polifagia suele estar menos presente, pero destaca el hecho de que el paciente adelgaza a pesar de un apetito muchas veces aumentado. La astenia es también constante y los niños pierden las ganas de jugar y permanecen mucho más quietos que de costumbre. Cuando se reconoce por primera vez, el paciente suele dar la impresión de enfermedad importante, y la riqueza de síntomas debería ser suficiente para orientar el diagnóstico, pero lamentablemente aún se obtienen con frecuencia interpretaciones erróneas basadas en mitos y creencias. Si el déficit de insulina es grave, la formación de cuerpos cetónicos excede su capacidad de utilización metabólica y aparecen náuseas, vómitos, taquibatiptea, alteraciones de la conciencia, deshidratación y coma.

### *Presentación no metabólica*

Los síntomas metabólicos pueden ser mínimos o estar ausentes cuando la hiperglucemia es más moderada, en cuyo caso el diagnóstico se sospecha por fenómenos asociados como infecciones o complicaciones de la enfermedad.

El lapso de tiempo transcurrido entre los primeros síntomas compatibles y el diagnóstico es de meses e incluso años. La poliuria y la polidipsia no suelen valorarse de forma adecuada en la entrevista con el paciente, ya que este a menudo manifiesta tenerlas «de toda la vida», al igual que un excelente apetito. No suele haber astenia o es muy discreta, y el peso no sufre variaciones significativas en los últimos meses. En otros casos, la enfermedad la diagnostica el oftalmólogo por la observación de lesiones sugestivas de retinopatía diabética, mientras que otras es el dermatólogo que la sospecha frente a lesiones características como necrobiosis lipoidea o dermatopatía diabética. A veces, el motivo de consulta es una balanitis o un prurito vulvar por hongos.



Por último, no es excepcional que el motivo de consulta sea una claudicación intermitente o una disfunción eréctil. La cicatrización de las heridas está alterada con menor frecuencia de la que usualmente se cita. Las infecciones son más frecuentes entre los diabéticos que en el resto de la población, y la diabetes per se empeora el pronóstico de aquellas. Las infecciones son especialmente frecuentes en las vías genitourinarias y siempre deben tratarse de forma enérgica. Las infecciones respiratorias son también comunes. Mención especial merece la tuberculosis, cuya primoinfección o reactivación debe vigilarse en los diabéticos.

La mayor sensibilidad de estos a las infecciones se explica por la frecuencia de lesiones vasculares tróficas en los tejidos y por la inhibición de la fagocitosis leucocitaria que produce la hiperglucemia. Las caries y las infecciones periodontales son más frecuentes entre la población diabética por la presencia de elevadas concentraciones de azúcar en la saliva o a frecuentes lesiones tróficas en las encías.

### *Presentación asintomática*

En algunas regiones constituye la forma más frecuente de diagnóstico de DM 2 debido a la gran profusión de análisis clínicos en exámenes médicos laborales, revisiones para pólizas de seguros, chequeos, etc. Esta práctica permite un diagnóstico precoz, que es fundamental para modificar la historia natural de la enfermedad y permitir una prevención secundaria eficaz. Los programas de detección de diabetes se deben implantar especialmente en poblaciones de riesgo, ya que todavía cerca de la mitad de los casos siguen sin estar diagnosticados. La ADA recomienda el cribado sistemático de diabetes en todos los individuos de más de 45 años o bien con IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup> y uno o más factores de riesgo. El intervalo aconsejado entre las determinaciones de glucemia es de tres años como máximo.

---

### *Complicaciones agudas de la DM*

---

Hasta la utilización terapéutica de la insulina a principios de 1920, la principal causa de mortalidad de la diabetes residía en la alteración metabólica, de manera que la cetoacidosis y el síndrome hiperglucémico hiperosmolar eran la primera causa de muerte por diabetes (40% de los casos), seguida por las infecciones y por las enfermedades cardiovasculares. La insulina y la utilización correcta de sueros y antibióticos han cambiado estos porcentajes, de modo que ahora la enfermedad vascular es la primera causa de muerte (70%); las infecciones representan menos del 5% y las complicaciones agudas ocupan, en el entorno occidental, un lugar residual aunque nada despreciable.

### **Cetoacidosis diabética**

#### *Concepto*

La cetoacidosis diabética (CAD) es un fracaso de la educación sanitaria, ya que casi siempre es evitable con una buena instrucción previa. Sin duda la mejor prevención es la educación de los pacientes por medio de una comunicación efectiva con los profesionales. La CAD causó 136 500 hospitalizaciones en EE. UU. en 2006, el 56% en pacientes entre 18 y 44 años y el 24% entre 41 y 65 años. La incidencia anual varía entre 4,6-12,5 episodios/1000 pacientes/año y representa entre el 2% y el 9% de los ingresos hospitalarios en personas diabéticas. En más del 20% de los casos, especialmente en niños, la CAD constituye el inicio de la enfermedad. Es la principal causa de muerte entre los diabéticos de menos de 24 años. La tasa de mortalidad bajó del 100% antes de 1922 al 29% en 1932, al 15% en los años cincuenta y sesenta y actualmente se estima entre un 3% y un 9% según las series. Si bien es característica de los pacientes con DM 1, puede presentarse en pacientes con DM 2, especialmente en algunos grupos étnicos. De hecho la tercera parte de los casos de CAD se producen en personas con DM 2.

### *Etiología*

La CAD sólo ocurre cuando las concentraciones de insulina son muy bajas, sea porque no se ha administrado en los días inmediatamente anteriores o bien porque sus necesidades hayan aumentado de forma importante. Los factores etiológicos más comunes son el uso inadecuado de la insulina, el inicio de la enfermedad (especialmente en niños) y las infecciones. Otras etiologías más raras son los accidentes cardiovasculares, la pancreatitis, traumatismos graves y la administración de algunos fármacos como glucocorticoides, tiazidas, simpaticomiméticos, pentamidina, diazóxido o carbonato de litio. El abandono de la insulina o su sustitución inoportuna por hipoglucemiantes orales, los errores en el control de la enfermedad, las infecciones leves, el inicio de la diabetes y la administración de fármacos hiperglucemiantes constituyen las CAD evitables, que representan alrededor del 95% de las que se observan habitualmente en la clínica.

En los últimos años el perfil del paciente cetoacidótico se ha modificado progresivamente: no sólo su frecuencia es inferior, sino que su gravedad media es también menos extrema y el abandono de insulina, menos frecuente. Estos cambios traducen un indiscutible progreso en el nivel educativo de los pacientes y en la calidad médica de la asistencia primaria. No obstante, existen casos de CAD de repetición, que corresponden básicamente a dos tipos de pacientes: mujeres jóvenes con graves problemas psicológicos y sociales, desórdenes alimentarios, temor al aumento de peso, temor a la hipoglucemia, rebelión frente a la autoridad y pacientes de edad avanzada con enfermedades crónicas graves y mala supervisión institucional o familiar. Las CAD entre usuarios de bombas de insulina —relativamente frecuentes al principio de su utilización— han disminuido claramente en los últimos años.

### *Fisiopatología*

El defecto subyacente esencial es el déficit de insulina que origina, con la contribución de hormonas contrainsulares como glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento, alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y graso principalmente. La insulinopenia es responsable del

aumento de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis, además de la disminución de la captación celular de glucosa, todo lo cual conduce a hiperglucemia. La hiperglucemia se asocia con un estado de inflamación intensa caracterizada por elevación de citosinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$ , PCR), especies reactivas del oxígeno, peroxidación lipídica, PAI 1 y ácidos grasos libres (todos estos parámetros retornan casi a la normalidad con la insulino terapia y la hidratación en 24 h). La hiperglucemia causa glucosuria y, como consecuencia, diuresis osmótica y pérdida de agua y electrolitos, sobre todo Na, K, Mg, Cl y PO $_4$ . En el tejido adiposo se produce un incremento en la lipólisis con liberación descontrolada de glicerol y ácidos grasos. El glicerol se utiliza para la gluconeogénesis, de modo que contribuye al mantenimiento de la hiperglucemia, mientras que los ácidos grasos libres se convierten en acil-CoA por beta-oxidación en las mitocondrias. La gran cantidad de acil-CoA que se produce excede con mucho la capacidad oxidativa del ciclo de Krebs y, en consecuencia, el exceso pasa a formar cuerpos cetónicos, los cuales se acumulan en el plasma y se excretan por orina. El exceso de H $^+$  en plasma se capta inmediatamente por el anión bicarbonato (HCO $_3^-$ ) para formar ácido carbónico, el cual se descompone fácilmente en CO $_2$  y H $_2$ O, que se eliminan por la respiración. Cuando aumenta la frecuencia respiratoria se produce mayor pérdida de CO $_2$ , de modo que la reacción global se desplaza hacia la izquierda, y se elimina todavía mayor cantidad de aniones; el riñón también contribuye a neutralizar H $^+$ . En esta situación de cetosis, cualquier factor que agrave el déficit de insulina o incremente sus demandas producirá el fracaso de los mecanismos descritos y, en consecuencia, descensos del pH y acidosis. La situación se complicará cuando la diuresis osmótica no pueda compensarse por la ingesta oral (p. ej., porque se produzcan vómitos a causa de la acidosis), en cuyo caso aparecerá deshidratación de curso progresivo, reducción del volumen plasmático, caída de la presión arterial y posibilidad de shock, si no se detiene el proceso.

### *Diagnóstico*

El inicio de la CAD suele ser breve, de 24 h o incluso menos y es constante el aumento de la sed y la diuresis, y la anorexia que traduce el paso de la hiperglucemia simple a la cetosis. Esta fase de latencia puede ser notablemente corta en niños y adolescentes y también en usuarios de bomba de insulina, pero siempre dura varias horas como mínimo. Si no se detiene la evolución, el paciente pasa a la situación de CAD. En general está consciente o ligeramente estuporoso, por lo que es inapropiada la calificación de coma diabético. Tan sólo el 10%-16% de los pacientes (según las series) están inconscientes y son los de mayor edad, los que llevan más tiempo de evolución y los más hiperglucémicos. El grado de coma no guarda relación con la acidosis, y no es excepcional atender enfermos jóvenes con cifras de pH muy bajas (en torno a 6,7-6,8) que están plenamente conscientes. Cuando se observan graves alteraciones de conciencia en pacientes que no cumplen las condiciones de edad avanzada o hiperosmolalidad es prudente investigar otras causas del coma, como ingesta de tóxicos o accidente vascular cerebral.

El paciente con cetoacidosis tiene el aspecto de gravedad. Dos signos clínicos llaman la atención: la respiración de Kussmaul y la deshidratación. La respiración de Kussmaul es una taquibati pnea típica que se presenta cuando el pH es inferior a 7,20-7,10, de modo que constituye el signo clínico de que el paciente ha

pasado de la situación de cetosis a la de CAD. Se acompaña del clásico aliento con olor a manzanas y, cuando es muy acusada, puede provocar agotamiento al paciente. Si la acidosis es leve puede ser difícil apreciar la respiración de Kussmaul, y cuando el pH es muy bajo (6,9 o menos) puede desaparecer por afección del centro bulbar, lo que representa un signo de peor pronóstico. En individuos jóvenes y con un aparato respiratorio normal, la hiperventilación es a menudo muy acusada y puede compensar la acidosis durante muchas horas, de modo que si la deshidratación no se valora adecuadamente o se trata de una DM de inicio fulminante, se pueden producir errores diagnósticos en urgencias, al confundirse con causas respiratorias o cardíacas de la disnea.

Es importante estimar el grado de deshidratación por los signos extracelulares (hipotensión, taquicardia, signo del pliegue) e intracelulares (sed, hipotonía ocular, sequedad de mucosas). La disminución de la turgencia tisular indica una deshidratación del 5%, la variación ortostática del pulso alrededor del 10% y la del pulso y PA del 15% al 20%. La hipotensión en decúbito supino indica un descenso del líquido extracelular del 20% o más.

Los vómitos son frecuentes y, cuando faltan, el paciente suele referir distensión epigástrica. Los vómitos agravan la deshidratación y la pérdida de electrolitos, especialmente de potasio y de cloro. El dolor abdominal es una característica muy frecuente y se debe a la propia acidosis metabólica. En individuos no diagnosticados previamente de diabetes, este dolor abdominal (que se acompaña de leucocitosis) ha llevado a algún enfermo al quirófano con la sospecha diagnóstica de abdomen agudo. En contraposición, el diagnóstico de abdomen agudo metabólico sólo se puede admitir cuando no existe otra causa razonable de dolor abdominal, el pH es bajo y los síntomas mejoran con la corrección de la acidosis. Si en el curso del tratamiento la corrección metabólica no se acompaña de desaparición del dolor y de la resistencia abdominal, deben plantearse de inmediato otras posibilidades diagnósticas (p. ej., trombosis mesentérica, dado que se encuentran aumentados los mecanismos procoagulantes y, por tanto, las complicaciones tromboembólicas no son raras). Debe recordarse también la posibilidad de que una CAD se acompañe de pancreatitis aguda, generalmente química, es decir, secundaria a la grave hipertrigliceridemia que acompaña a la CAD. La hipotermia es un signo de mal pronóstico y es consecuencia de la pérdida de calor por la vasodilatación periférica cutánea inducida por la acidosis. Puede enmascarar procesos infecciosos y causar hipotensión, bradicardia y alteraciones del ritmo cardíaco. La apirexia no garantiza la ausencia de un proceso infeccioso, pero una temperatura superior a 37,5 °C es un dato que sugiere esta etiología. Las infecciones se facilitan por las alteraciones funcionales de los granulocitos neutrófilos secundarias a la descompensación diabética.

### *Diagnóstico de laboratorio*

El laboratorio constituye el monitor del tratamiento y es fundamental disponer regularmente (cada 1-3 h según la gravedad) de datos como glucemia, pH, bicarbonato plasmático, potasio, sodio, etc. Se puede establecer sin necesidad de otros elementos que los que proporciona una adecuada exploración y una tira reactiva para determinar glucosa y acetona en orina. Un individuo deshidratado, con respiración profunda y rápida, que presenta glucosuria y cetonuria máximas en orina y cuerpos cetónicos en plasma, padece con seguridad una CAD. El

diagnóstico diferencial no debería realmente plantearse con las otras situaciones diabéticas agudas (síndrome hiperglucémico hiperosmolar [SHH], acidosis láctica, coma hipoglucémico) por sus evidentes diferencias clínicas y analíticas, si bien en ocasiones se imbrican entre sí el SHH, la acidosis láctica y la CAD, ya que en esta última existe siempre cierto grado de lactacidemia y a menudo la osmolalidad es moderadamente alta. De forma excepcional pueden plantearse ciertas dificultades con la cetoacidosis alcohólica, cuadro clínico que se observa en pacientes alcohólicos desnutridos. En raras ocasiones, y con una constelación parecida a la CAD, los pacientes con DM 1 pueden presentar una situación clínica aguda caracterizada por vómitos importantes, deshidratación moderada o nula, hiperglucemia discreta y alcalosis metabólica con cetonuria intensamente positiva. Esta situación, que también puede ser consecuencia de la ingesta de gran cantidad de álcalis, se denomina cetoalcalosis diabética. La independencia nosológica de la cetoalcalosis diabética no se acepta universalmente y puede admitirse que es una acidosis diabética «sobrecompensada» por los vómitos o la ingesta de álcalis.

La glucemia suele oscilar entre 300 y 800 mg/dL (16,6 y 44,4 mmol/L) en la mayoría de los casos, si bien en niños es posible que la hiperglucemia sea relativamente discreta. Cifras de glucemia superiores a 1000 mg/dL (55,5 mmol/L) son excepcionales. Los cuerpos cetónicos en plasma están muy elevados y su medición es muy simple mediante tira reactiva, y mucho más útil que en orina. A pesar de que las pérdidas de sodio y cloro son importantes, las concentraciones en plasma de estos iones suelen ser normales debido a la pérdida concomitante de agua. La natremia puede estar falsamente descendida en caso de hiperlipemia importante y por la hiperglucemia (por cada 3 mmol/L [54 mg/dL] que aumenta la glucemia, el sodio plasmático disminuye 1 mmol/L [1 mEq/L]). Los lípidos plasmáticos, especialmente los triglicéridos, están muy aumentados en la CAD, como consecuencia de la lipólisis inducida por el déficit de insulina, y no es infrecuente observar un plasma lechoso.

El pH y la concentración de bicarbonato en plasma se encuentran netamente disminuidos. Se admite en general como criterio diagnóstico de CAD un pH inferior a 7,30 con una cifra de bicarbonato en plasma inferior a 15 mEq/L (15 mmol/L). Si el pH es inferior a 7 y el bicarbonato menor de 10 mEq/L (10 mmol/L), la cetoacidosis es grave.

La importancia de la acidosis guarda relación con el tiempo transcurrido entre los primeros síntomas y la asistencia médica. Cuando este tiempo es corto, la cifra de pH puede estar moderadamente descendida aunque el consumo de bicarbonato sea importante (CAD parcialmente compensada), pero cuando dicho período es prolongado, se consumen todos los bicarbonatos disponibles en el plasma, por lo que el pH desciende de forma rápida y grave (CAD descompensada). El potasio total del organismo está muy disminuido como consecuencia de las pérdidas renales y las ocasionadas por los vómitos, aunque su concentración plasmática puede ser normal o moderadamente alta. Esta situación (disminución del potasio intracelular con normopotasemia) se produce por la acidosis, que favorece su salida de la célula, aspecto que se deberá tener especialmente en cuenta en el tratamiento. Las concentraciones plasmáticas de urea suelen estar discretamente elevadas, debido al catabolismo proteico inducido por la insulinopenia y a la hemoconcentración.

Cuando esta elevación es importante, debe pensarse en la posibilidad de una insuficiencia renal previa por otras causas, sobre todo si esta hiperazoemia se

acompaña de proteinuria franca. Es muy frecuente el hallazgo de leucocitosis, con desviación a la izquierda en el hemograma, tanto en presencia de un proceso infeccioso como en su ausencia, por lo que este dato analítico no es de utilidad en la investigación etiológica del proceso. La cifra global de fosfatos está disminuida como consecuencia de sus pérdidas renales. La reducción de fosfato, junto con el efecto inhibitor que tiene la acidosis sobre la glucólisis, determina una disminución del contenido intraeritrocitario de la enzima 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), cuyo déficit, junto con la posible hipotermia y la hemoglobina glucosilada elevada, es responsable del aumento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, es decir, de una menor oxigenación tisular. Este efecto está compensado por la propia acidosis, que desplaza la curva en sentido contrario, de modo que el efecto resultante es un aporte normal de oxígeno a los tejidos.

Durante el tratamiento, la corrección del pH suele ser rápida, mientras que las concentraciones bajas de 2,3-DPG tardan varios días en normalizarse, lo que alterará de nuevo la oxigenación tisular. En el diagnóstico diferencial de la CAD deben mencionarse la cetoacidosis no diabética (ayuno, alcohol), la acidosis láctica, ingesta de salicilatos, metanol, etilenglicol o paraldehído, así como insuficiencia renal y el consumo activo de cocaína.

## **Tratamiento**

Debe basarse en la corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, normalización de la glucemia, restauración del equilibrio ácido-básico, tratamiento de la causa precipitante y desarrollo de una estrategia educativa eficaz para prevenir la recidiva.

### *Hidratación parenteral*

El paciente cetoacidótico tiene una depleción intensa de agua y electrolitos, cuya reposición es crucial y debe monitorizarse adecuadamente. La solución inicial debe ser la salina normal (0,9 g/dL de NaCl), a velocidad variable según las condiciones hemodinámicas del enfermo. Se recomiendan 15 a 20 mL/kg de peso y hora en la primera hora, entre 2000 y 3250 mL en las primeras 4 h (máximo un frasco de 500 mL cada 30 min, durante las primeras dos horas y media y cada 60 min durante la siguiente hora y media). La reposición posterior depende del estado de hidratación, del nivel de electrolitos plasmáticos y del funcionalismo renal. Se puede considerar la posibilidad de soluciones de NaCl a 0,45 g/dL cuando el Na plasmático corregido es normal o alto. Se recomienda el uso paralelo de solución glucosada al 5% cuando la glucemia es inferior a 250 mg/dL (13,9 mmol/L).

La cantidad total de líquidos que se deben perfundir en las primeras 24 h es de unos 5500-8000 mL, aunque el cálculo del balance de agua permitirá ajustar su aporte en forma individual. La administración de glucosa es importante porque contribuye a reducir la cetosis.

Se deben utilizar no menos de 100 g en las primeras 24 h, con un buen ajuste de la dosis de insulina (se estima que por cada 2 g/h de glucosa se requiere 1 U/h de insulina para su metabolización).

### *Insulina*

Se utilizan insulinas rápidas por vía i.v. La dosis inicial es de 6-10 U/h en perfusión continua (0,1-0,15 U/kg de peso y hora), diluyendo la insulina en una solución salina al 0,9% en una proporción aproximada de 1 U/mL, a la que se puede añadir una pequeña cantidad de seroalbúmina o un expansor plasmático sintético para prevenir la adherencia de la insulina a las paredes del sistema de perfusión.

Una vez preparada la solución (p. ej., 100 U en 100 mL) se inyecta en una vena a través de una bomba de perfusión o mediante microgotero si no se dispone de ella. En general, son suficientes 8-12 h para que la glucemia descienda por debajo de 250 mg/dL (13,9 mmol/L), lo que permitirá disminuir la velocidad de la perfusión o incluso administrar la insulina por vía i.m. o s.c., aunque si se decide este cambio, la perfusión i.v. debe mantenerse durante 1 h más. Dado que la corrección de la acidosis suele necesitar más tiempo, es preferible mantener la perfusión i.v. de insulina hasta normalizar el b-hidroxibutirato. La dosis perfundida debe modificarse de acuerdo con la evolución de los parámetros bioquímicos; se considera óptimo un descenso de la glucemia del orden de 50-70 mg/h, con mantenimiento de valores de 150-200 mg/dL (8,33-11,1 mmol/L) los primeros días.

Una velocidad de 6 U/h de insulina determina concentraciones plasmáticas de insulina de unas 120 mU/mL (86 pmol/L), las cuales son suficientes para conseguir los efectos metabólicos deseados (bloqueo de la cetogénesis, restauración de la captación celular de glucosa, bloqueo de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis). La eficacia de la insulina depende de la hidratación del enfermo, de modo que es mucho más importante tener una buena vía para perfundir sueros a una velocidad adecuada que empezar a administrar insulina. Si 3 h después de iniciar la perfusión con insulina la glucemia no ha disminuido de forma significativa, debe aumentarse la dosis, tras asegurarse de que la hidratación y la conexión del sistema a la vena del paciente son correctas.

### *Potasio*

Antes de iniciar el tratamiento, sólo el 5% de los casos tienen concentraciones plasmáticas bajas de este ion; en general se observan valores normales o ligeramente aumentados, aunque estas cifras no traducen la situación global del potasio en el organismo, que está muy disminuido.

La hidratación y la administración de insulina permitirán la recuperación de la bomba intracelular de K y en consecuencia las células retirarán del plasma cantidades importantes de este ion, de manera que si no se inicia una reposición energética, se producirá una intensa disminución a las 3-4 h de comenzar el tratamiento. Si la diuresis del paciente es superior a 1 mL/min y la presión arterial es estable, se debe proceder a la administración temprana de K a razón de unos 10 mEq en cada litro de infusión si sus valores iniciales son de 5-5,5 mEq/L (5-5,5 mmol/L), 20 mEq/L si son de 4-5 mEq/L (4-5 mmol/L), 30 mEq/L si son de 3-4 mEq/L (3-4 mmol/L). Sólo cuando la potasemia inicial es de 5,5 mEq/L (5,5 mmol/L) o más, o el paciente está oligúrico, puede retrasarse la administración de potasio. Si el paciente tiene una hipopotasemia significativa es aconsejable comenzar la hidratación y la reposición de potasio y retardar la administración de insulina hasta que la potasemia sea superior a 3,3 mEq/L (3,3 mmol/L). La cantidad total que se ha de reponer en las primeras 24 h es, por lo común, de unos 200-300 mEq y se recomienda seguir después con el aporte oral durante 1

semana. El potasio se administra en forma de KCl (algunos autores recomiendan 2/3 en esta forma y 1/3 en forma de PO<sub>4</sub>K), el cual debe siempre diluirse en suero, sin sobrepasar nunca la concentración de 60 mEq/L. Es deseable la monitorización mediante ECG para controlar la concentración intracelular.

### *Bicarbonato*

La producción de cuerpos cetónicos se bloquea con rapidez cuando se inicia la perfusión de insulina, y dado que los ácidos b-hidroxibutírico y acetoacético son aniones metabolizables, el organismo tiende espontáneamente a la corrección de la acidosis, aun en ausencia de administración de álcalis. A este motivo fundamental para no usar bicarbonato se añaden sus riesgos: caída inicial del pH en el LCR, alcalosis de rebote, hipopotasemia y empeoramiento de la curva de disociación de problemas como inotropismo cardíaco negativo, depresión del SNC, vasodilatación periférica e hipotensión. En la práctica se recomienda el uso terapéutico de soluciones alcalinas sólo en los casos de acidosis grave, es decir, cuando el pH es inferior a 6,9-7, si se acompaña de shock, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca grave o frente a otras situaciones (hiperpotasemia grave o depresión del centro respiratorio).

En estos casos se administra 100 mmol de bicarbonato de sodio en 400 mL de solución fisiológica con 20 mEq de KCl a un ritmo de 200 mL/h durante 2 h. Se retira si supera el valor de 7,0. La persistencia de la acidosis debe hacer sospechar una sepsis, una hipofosfatemia grave o simplemente dosis insuficientes de insulina.

### *Fosfato*

Su depleción en la CAD es evidente y además el tratamiento con insulina provoca su captación celular y agrava la hipofosfatemia. No obstante, no existe evidencia de que la reposición sistemática de fosfato sea beneficiosa. Su uso en general se reserva para la hipofosfatemia grave (inferior a 1 mg/dL [0,48 mmol/L]) siempre que la calcemia sea normal. La reposición oral de fosfato es preferible a la intravenosa y se inicia inmediatamente que el paciente puede ingerir.

### *Medidas generales*

Los pacientes afectados de CAD deben tratarse en unidades especiales que permitan una vigilancia continua y dispongan de un laboratorio de urgencia. La colocación sistemática de un catéter para la medición de la PVC no suele ser necesaria, aunque se recomienda en pacientes con edad avanzada, cardiopatía o signos de fracaso cardíaco. Si el paciente está en shock hipovolémico, deben administrarse plasma o expansores del mismo. La sonda vesical debe evitarse, aunque su utilización es obligada en pacientes que no orinan de manera espontánea o que requieren un control riguroso del balance de líquidos. La oxigenoterapia no suele ser necesaria. Una aspiración suave por sonda nasogástrica es obligada si existe depresión de la conciencia (riesgo de aspiración de vómitos) y aconsejable en pacientes que tienen una importante dilatación gástrica o que aún vomitan. Durante las primeras horas del tratamiento se debe determinar aproximadamente cada 1-2 h la glucemia, el ionograma en



plasma y en orina, la urea, el hematocrito, el pH y el equilibrio acidobásico (suficiente en sangre venosa en general). En el momento del ingreso se deben practicar hemograma, sedimento de orina y los cultivos que sean necesarios, radiografía de tórax y otros estudios que se consideren oportunos. El tratamiento al pie de la cama de los pacientes cetoacidóticos es muy gratificante para los profesionales de la salud. Normalmente, al cabo de 12-24 h se suele haber corregido la acidosis y la hiperglucemia, con franca mejoría de los signos de deshidratación. Si el paciente no presenta molestias gastrointestinales y su pH se aproxima a la normalidad, se inicia la administración oral de agua, seguida horas después de zumos de fruta, leche, sémola y caldos antes de pasar a la alimentación normal. En general, los sueros se retiran al cabo de 48-72 h, y a las 24-48 h el paciente puede ser trasladado al área de hospitalización normal. No se debe olvidar la reposición oral de potasio y fosfato al menos durante 1 semana.

El episodio agudo de CAD se considera resuelto cuando la glucemia es inferior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) y se cumplen dos de los siguientes criterios: bicarbonato superior a 15 mEq/l, pH venoso superior a 7,3 y anion GAP inferior o igual a 12.

### *Complicaciones*

La hipoglucemia, la hipopotasemia grave y la aspiración de vómitos deben considerarse errores terapéuticos. El edema cerebral es una complicación grave y poco frecuente (0,8% a 1%), casi específica de niños y adolescentes, con una elevada mortalidad (20% a 40%) y es consecuencia de una acusada diferencia de osmolalidad entre el tejido cerebral y el plasma. La hipótesis más ampliamente aceptada es que durante la CAD el cerebro aumenta su osmolalidad gracias a la producción de solutos («osmoles idiogénicos») que lo protegen de la deshidratación.

La brusca disminución de la osmolalidad plasmática durante el tratamiento origina una entrada importante de agua en el tejido cerebral para restablecer el equilibrio osmótico y, en consecuencia, la aparición del edema, que provoca disminución rápida de la conciencia, edema de papila, hiperpirexia y aumento de la presión del LCR. Estos trastornos aparecen generalmente varias horas después de iniciada la terapéutica, aunque pueden estar presentes antes de empezarla.

La terapia con bicarbonato favorece el desarrollo de edema cerebral, por lo que hay que ser muy prudente con su administración. Su mejor prevención consiste en normalizar la glucemia y la osmolalidad de forma progresiva y suave. Otra complicación es la alcalosis de rebote, que no se produce si se siguen las normas recomendadas para la administración de bicarbonato, aunque no debe atribuirse totalmente a la yatrogenia, ya que la acidosis en el LCR (responsable de la hiperventilación) puede persistir aun después de la normalización del equilibrio acidobásico en sangre periférica y ocasionar alcalosis respiratorias moderadas. Otras complicaciones poco frecuentes son el neumotórax y el neumomediastino espontáneos como consecuencia de la rotura de alguna bulla enfisematosa, facilitada por la hiperventilación.

En los individuos jóvenes, sin complicaciones asociadas, la CAD tiene un pronóstico excelente y la mortalidad en estas circunstancias debe ser prácticamente nula. La edad avanzada, la profundidad del coma, la intensidad

de la hiperglucemia y las infecciones o enfermedades cardiovasculares ensombrecen el pronóstico. El shock séptico, la trombosis mesentérica o cerebral y el infarto de miocardio constituyen las principales causas de muerte. La etiología infecciosa debe buscarse sistemáticamente y es útil recordar que en los momentos iniciales una neumonía puede no reconocerse (la intensa deshidratación reduce los crepitantes en la auscultación y puede incluso disminuir la condensación radiológica). Las complicaciones trombóticas se explican por la inmovilidad en pacientes de edad avanzada y por una serie de alteraciones sanguíneas procoagulantes, de modo que algunos autores sugieren la anticoagulación profiláctica. La posibilidad de coagulación intravascular diseminada debe sospecharse en presencia de hemorragias o alteraciones de la función pulmonar.

### **Síndrome hiperglucémico hiperosmolar**

Los pacientes diabéticos sufren en ocasiones una alteración metabólica grave no acidótica que recibe el nombre de síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH) y que no es excluyente con la CAD, ya que 1/3 parte de los casos comparten características de ambos procesos. El SHH ocurre en diabéticos tipo 2 de edad avanzada con una deshidratación acusada y glucemias muy elevadas (superiores a 600 mg/dL [33,3 mmol/L]) y, a menudo, hipernatremia. El SHH se define por la ausencia de acidosis y una osmolalidad plasmática efectiva (OPE) superior a 320 mOsm/L (320 mmol/kg) o una osmolalidad plasmática total (OPT) superior a 340 mOsm/L (340 mmol/kg). En condiciones normales, la OPT es de 300 mOsm/L (mmol/kg) y la OPE de 285 mOsm/L (mmol/kg). La hiperglucemia sin acidosis se puede explicar porque el déficit de insulina es menos grave que en la CAD, de modo que la insulina residual es capaz de impedir la lipólisis y la cetogénesis pero no la hiperglucemia. La frecuencia del SHH tiende a aumentar debido al envejecimiento de la población y a la mayor incidencia de DM 2. El pronóstico es más sombrío que el de la CAD y su mortalidad oscila entre el 5% y el 20% en series seleccionadas, pero en la realidad probablemente es más elevada, sobre todo en personas de edad avanzada, coma profundo, hipotensión o comorbilidades graves.

Los factores desencadenantes del SHH son similares a los mencionados en la CAD, con la diferencia de que la etiología infecciosa es más frecuente (40% a 60% de los casos), pueden intervenir algunos fármacos como glucocorticoides, diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, cimetidina, clorpromacina, difenilhidantoína, inmunodepresores, diazóxido o furosemida, y a menudo la DM previa era desconocida.

El inicio de las manifestaciones clínicas suele ser aún más insidioso, con un estadio previo de descompensación hiperosmolar, incremento gradual de la obnubilación, alucinaciones, hemianopsias, afasias, nistagmo, alteraciones sensoriales, convulsiones y hemiplejía hasta llegar al coma. La afeción de la conciencia es mucho más frecuente (50% o más) y grave que en la CAD. La deshidratación es aún más importante que en la CAD y se agrava por la disminución de la sensibilidad de los centros de la sed que aparece a veces en las personas de edad avanzada.

Los hallazgos de laboratorio más característicos son intensa hiperglucemia, ausencia de acidosis franca (puede existir cetonemia débil y disminuciones

moderadas del pH) y aumento de las cifras de urea y creatinina, que traduce la gravedad de la deshidratación (uremia prerrenal).

El capital potásico es bajo, pero su corrección es menos problemática que en la CAD. La natremia está elevada, aunque en ocasiones puede aparecer normal o incluso disminuida debido a que la hiperglucemia produce una redistribución de líquidos desde el espacio intracelular al extracelular (seudohiponatremia).

El tratamiento de estos pacientes debe perseguir fundamentalmente: corregir la hipovolemia y la hiperosmolalidad mediante hidratación, normalizar la glucemia con insulina, corregir los déficit electrolíticos concomitantes si existen, investigar y tratar el factor desencadenante y, por último, prevenir en lo posible las complicaciones.

Los pacientes afectados de SHH tienen un déficit de agua y electrólitos como en la CAD, pero, a diferencia de esta, la falta de agua es proporcionalmente mucho más importante (9 L de media frente a los 6 L de la CAD), de modo que se ha propuesto tratarlos con soluciones libres de solutos o con bajas concentraciones como las soluciones salinas hipotónicas (0,45 g/dL de NaCl). No obstante, este tipo de hidratación ocasiona disminuciones bruscas en la osmolalidad plasmática, que pueden ser causa de hipotensión y agravamiento de la insuficiencia renal. En las primeras horas del tratamiento puede utilizarse solución salina isotónica (0,9 g/dL de NaCl), que en realidad ya es hipotónica en relación con el plasma del paciente. Posteriormente, si el sodio plasmático corregido es normal o elevado, puede usarse solución salina 0,45 g/dL de NaCl si la presión arterial es normal.

La cantidad de líquidos a infundir depende de las condiciones clínicas del paciente, pero la velocidad de infusión debe ser más prudente.

A pesar de que el déficit de agua es muy importante, el tratamiento de estos pacientes de edad avanzada, que a menudo presentan signos de insuficiencia cardíaca, precisa colocar catéteres para determinación de la PVC. Si el paciente está en shock hay que utilizar plasma o expansores del plasma. La administración de insulina puede ser similar a la de un paciente en CAD, mediante el ajuste de la velocidad de perfusión para que la caída glucémica se aproxime a 50-70 mg/dL de volumen y hora (2,78-3,88 mmol/L) y la de la osmolalidad sea lenta. Debe administrarse potasio, aunque el peligro de descensos bruscos es menor. Cuando la glucemia sea inferior a 300 mg/dL (16,6 mmol/L) deben administrarse soluciones de glucosa al 5%, y ajustar la dosis de insulina de manera que la glucemia se mantenga entre 250 y 300 mg/dL (13,8-16,6 mmol/L) hasta que la osmolalidad plasmática sea inferior a 315 mOsm (315 mmol/kg) y el paciente se encuentre mentalmente alerta.

La evolución de los pacientes afectados de SHH es más complicada que la de los pacientes en CAD. El pronóstico guarda relación sobre todo con la edad, la profundidad del coma y la hiperosmolalidad. Los pacientes en coma muy profundo y con glucemias superiores a 1000 mg/dL (55,5 mmol/L) tienen mal pronóstico. Las complicaciones son muy frecuentes, en particular las de tipo vascular tromboembólico.

Estas y las infecciones desencadenantes del proceso son responsables de la elevada mortalidad del SHH. Al igual que ocurre con la CAD, la incidencia de mortalidad puede variar notablemente de una estadística a otra como consecuencia de diferencias en la selección de los casos. La tromboembolia pulmonar, la trombosis cerebral o mesentérica y el infarto de miocardio se presentan con relativa frecuencia en el curso de los primeros días de tratamiento,

en particular en los pacientes ancianos y con mayor hiperosmolalidad. Por este motivo, y aunque su eficacia sea discutible, se recomienda la administración de heparina profiláctica en estos pacientes.

El SHH debe sospecharse en ancianos con diabetes conocida o sin ella, sin soporte familiar o institucional y que tengan alteraciones de la conciencia, tomen algún medicamento hiperglucemiante, no tengan libre acceso al agua o estén sometidos a alimentación parenteral controlada inadecuadamente.

### **Acidosis láctica**

La concentración plasmática de ácido láctico es normal o moderadamente elevada en los pacientes afectos de CAD o de SHH, pero en determinadas ocasiones es muy alta y domina el cuadro clínico. Este hecho es más frecuente cuando el aporte de oxígeno a los tejidos es insuficiente o existe una mala utilización del mismo, como ocurre en el shock, la insuficiencia cardíaca o respiratoria, la anemia grave, la intoxicación por etanol o isoniacida y la leucemia. Otras acidosis lácticas secundarias son las descritas en pacientes tratados con biguanidas, aunque desde la retirada de la fenformina su prevalencia es muy baja y los casos publicados con metformina se deben en general a una prescripción incorrecta. En este aspecto, la incidencia había disminuido de 15 a 2,4 pacientes/año en 1977-1981 comparado con 1987-1991. En un estudio de 2008 se identificaron sólo seis casos entre 50 048 pacientes con DM 2 tratados con antidiabéticos orales, de modo que el riesgo parece ser muy bajo si se cumple con los criterios de prescripción. En algunas ocasiones no se identifica factor causal alguno, en cuyo caso se habla de acidosis láctica idiopática.

La acidosis láctica se suele clasificar en tipo A o tipo B, de acuerdo a la presencia o ausencia de hipoxia tisular. La tipo B se divide en tres subtipos La acidosis por metformina se acepta generalmente como del tipo B2. La acidosis láctica cursa con taquipnea, deshidratación, dolor abdominal y grado variable de coma. Las concentraciones de ácido láctico exceden los 5 mmol/L (en individuos normales son inferiores a 2,2 mmol/L) y el cociente ácido láctico/ácido pirúvico es superior a 20. Si su determinación no resulta fácil en las situaciones de urgencia, el diagnóstico debe sospecharse clínicamente cuando una acidosis grave cursa con cetonuria débil o negativa y se muestra rebelde al tratamiento habitual de la CAD. Aunque es de baja sensibilidad diagnóstica, en estos casos reviste utilidad el cálculo del hiato aniónico. Si se tiene en cuenta que la suma de todos los aniones debe ser igual a la de los cationes, cuando existe una diferencia de 16 o más en favor de los cationes es muy probable que el hiato de los aniones corresponda a ácido láctico.

El tratamiento de la acidosis láctica requiere conocer la causa. Además de la reposición de agua y de electrolitos, parece razonable administrar bicarbonato, aunque su eficacia no está probada y en algún caso puede ser perjudicial. Se debe prestar atención al medio interno, el estado respiratorio y circulatorio, tratar el shock y la insuficiencia cardíaca si se presentan y mantener una ventilación adecuada. Si el cuadro es secundario a biguanidas se han comunicado mejoras después de hemodiálisis prolongada. La experiencia con dicloroacetato es limitada, aunque beneficiosa según algunos ensayos, el carbicarb sirve en modelos animales pero no hay experiencias en humanos y la administración de glucosa con insulina, que aumenta la eliminación de lactato, no parece modificar el pronóstico. Otras opciones son aún más discutibles. La mortalidad es muy

elevada y guarda relación con las cifras plasmáticas de ácido láctico, de modo que cuando estas exceden los 10 mmol/L, la supervivencia es escasamente del 10%. Para algunos autores cifras superiores a 2,5 mmol/L de lactato sérico ya se asocian con un aumento significativo de la mortalidad. La mortalidad global es difícil de establecer, aunque debe cifrarse en más del 50%.

---

### *Tratamiento de la Diabetes mellitus*

---

La diabetes es el paradigma de las enfermedades crónicas por su larga evolución, por su asociación a otros trastornos metabólicos y por la complejidad de su tratamiento que precisa la colaboración activa del paciente.

Tratar la enfermedad sólo tiene sentido desde un abordaje integral, lo que significa:

- Corregir el trastorno metabólico para que la glucosa plasmática sea lo más cercana a la normalidad.
- Identificar las situaciones de riesgo para la aparición de complicaciones y prevenir o retrasar su desarrollo.
- Tratar los trastornos asociados como la dislipemia o la hipertensión arterial.
- Ayudar a corregir conductas de riesgo como el tabaquismo.
- Contribuir a preservar o mejorar la calidad de vida del paciente.

El mensaje a los profesionales de la salud responsables de estos pacientes podría ser «utilice los medios necesarios (no sólo farmacológicos) para conseguir una HbA1c óptima y facilitar una buena calidad de vida». Estos objetivos globales deben convertirse en objetivos específicos para cada caso individual, de modo que los instrumentos que se utilizarán (tipo y dosis de insulina o antidiabéticos orales, tipo de alimentación, contenidos educativos, técnicas de autocontrol) han de escogerse en forma específica para cada individuo. Habrá que notar que este planteamiento es radicalmente distinto al de la enfermedad aguda (en donde el número de variables es muy escaso, normalmente la edad, el peso y la función renal) y bastante más complejo que el de otras enfermedades crónicas como la hipertensión arterial o el asma bronquial. La glucemia debe ser lo más próxima posible a la normalidad, y los parámetros de control más eficaces para evaluar este objetivo son la cifra de HbA1c, los registros personales de glucemia capilar y los sensores de glucosa. Lo que se pretende en último término es la glucemia normal durante todo el día, objetivo no siempre alcanzable aunque posible en más ocasiones de las que *a priori* se supone. Obtenerlo, o acercarse al mismo, requiere un buen conocimiento de los fármacos y de la dietética, pero sobre todo convicción.

Los objetivos del control metabólico deberán individualizarse para cada paciente y no serán los mismos en el caso de una embarazada que en un anciano que vive solo y tiene una expectativa de vida limitada por otras enfermedades. Con excepción de estos extremos, en general la HbA1c no debe sobrepasar el 6,5%-7% ni la media diaria de glucosa los 140-150 mg/dL (7,77-8,33 mmol/L).

El control metabólico depende de tres elementos fundamentales, la alimentación, los fármacos y el ejercicio, pero también de otros que no siempre se tienen en cuenta, como el grado de reserva pancreática (el control es más fácil en los pacientes que tienen secreción residual de insulina que en los insulino pénicos absolutos), las hormonas de contrarregulación (que se activan en determinadas situaciones como el estrés psíquico o una enfermedad intercurrente), las variaciones en la absorción de la insulina (zona de inyección, longitud de la aguja, errores en la técnica) o incluso alteraciones en la absorción de los alimentos (p. ej. gastroparesia). Estas consideraciones son importantes a la hora de comprender por qué a veces es muy difícil conseguir el comportamiento glucémico deseado, a pesar del esfuerzo de pacientes y profesionales.

### *Dieta*

El concepto de «pacto terapéutico» en las enfermedades crónicas adquiere todo su sentido en la dieta de la diabetes. El abordaje convencional consistente en dar una hoja impresa sin tan siquiera enterarse de los gustos y costumbres del paciente no sirve para nada, además de ser vejatorio. Las recomendaciones deben hacerse de forma individualizada, y se acordarán con el paciente los tipos y cantidades de alimentos. La prescripción debe ser fruto de una negociación, de modo que a menudo la dieta quedará a medio camino entre la ideal y la realidad. Los cambios de hábitos son muy difíciles y sólo se consiguen si se diseña un programa a largo plazo. Las recomendaciones acordadas deben darse por escrito y a tal efecto existen programas informáticos que facilitan la elaboración de planes de alimentación atractivos, pero que no sustituyen en absoluto el tiempo que se precisa para primero llevar a cabo una encuesta dietética minuciosa y después elaborar el acuerdo.

Para fines prácticos se distinguen tres situaciones diferentes desde el abordaje nutricional los cuales se comentan a continuación:

### *Diabetes mellitus tipo 2 con exceso de peso*

La corrección del sobrepeso (que existe casi siempre en el momento del diagnóstico de la DM 2) es tan fundamental como difícil de conseguir.

A menudo es el único tratamiento que ha de proponerse, ya que la pérdida de peso, aunque sólo sea moderada (5%-7% del exceso), es el método más eficaz para disminuir la resistencia a la insulina característica de esta situación, de manera que la pérdida de peso es recomendada a todos los individuos obesos o con sobrepeso que tienen diabetes o riesgo de tenerla. A corto término son algo más efectivas las dietas bajas en hidratos de carbono (menos de 130 g/día) que las bajas en grasas. Las primeras producen cetosis y sacian más, reducen más los triglicéridos y aumentan más el colesterol HDL, aunque las concentraciones de LDL-colesterol son más altas que en las dietas bajas en grasas. Cuando se siguen dietas bajas en hidratos de carbono se aconseja monitorizar la función renal y los lípidos plasmáticos y ajustar el tratamiento hipoglucemiante. Otras recomendaciones, igualmente válidas para los otros dos supuestos, son la reducción de las grasas saturadas al 7% o menos de las calorías totales (disminuye el colesterol LDL-y aumenta el HDL-colesterol) y consumir alrededor de 14 g de fibra por cada mil calorías. Las fibras son hidratos de carbono complejos, inabsorbibles en algunos casos, que retrasan la

absorción de los demás glúcidos presentes en la misma comida. Sus principales componentes son la celulosa, la pectina y la hemicelulosa, que se encuentran en las membranas celulares de las plantas, en las envolturas externas de los granos de cereales y en las frutas y legumbres. El efecto que se les atribuye es la disminución de la hiperglucemia posprandial debido a que retrasan la absorción intestinal de los glúcidos porque alargan el tiempo de tránsito y forman una película alrededor de la mucosa.

Los edulcorantes pueden ser naturales y artificiales. Los primeros son sacarosa, glucosa, fructosa y maltosa, contienen 4 calorías por gramo y están contenidos en los alimentos. Los artificiales son dos tipos, los sintéticos (sacarina, acesulfam, aspartame, taumatina) y los polioles (maltitol, sorbitol, manitol, xilitol, lactitol). Los sintéticos son acalóricos y no pueden ser utilizados en pastelería porque se alteran al calentarlos. Los segundos contienen alrededor de 2,4 calorías por gramo y se usan ampliamente en la elaboración de chocolates y pasteles. Su consumo excesivo puede producir diarrea. En relación a los alimentos «de régimen», «para diabéticos», etc., la normativa actual obliga al etiquetado con el contenido en macronutrientes, oligoelementos y sustancias añadidas (conservantes, edulcorantes).

Las etiquetas deben leerse detenidamente y los profesionales deben enseñar a leerlas a los pacientes. Por ejemplo, un chocolate al 70% de cacao elaborado con maltitol ciertamente no lleva azúcar (sacarosa), pero una ración de consumo (40 g) contiene 12 g de hidratos de carbono y alrededor de 200 calorías.

## Diabetes mellitus tipo 2 con peso normal y reserva de insulina

El contenido calórico global está condicionado por el metabolismo basal del individuo (que depende de su peso, talla, sexo y edad), así como de su actividad física, y su cálculo es exactamente el mismo que el que se lleva a cabo para individuos no diabéticos. En personas que no precisan reducir su peso, clásicamente se escribe que los hidratos de carbono deben aportar entre el 50%-60% de las calorías, las proteínas alrededor del 15% y las grasas el resto. Estas proporciones suelen ser universalmente aceptadas aunque no existe certeza absoluta de la validez de la recomendación. En la práctica es común que los hidratos de carbono cubran escasamente el 45% del total de calorías, porque las inercias son difíciles de cambiar. A los diabéticos todavía se les suele aconsejar «tome verdura, carne o pescado a la plancha y fruta», lo que constituye un exceso de proteínas y una escasez de hidratos de carbono, por lo menos complejos. Lo que se conoce como «dieta mediterránea» (ingestión diaria de pescado, frutas, verduras hervidas y crudas, aceite de oliva crudo, frutos secos, en ocasiones huevos, los días festivos pollo y, sólo excepcionalmente, cordero, ternera o buey) sería, en términos sencillos, la recomendación ideal.

La prescripción dietética en la DM debe entenderse desde la perspectiva del trastorno crónico. No se trata de cumplir unas normas durante algunas semanas, para perder algunos kilos de exceso, sino de aplicar un programa a largo término en el que se introducen gradualmente los cambios necesarios para conseguir una conducta alimentaria adecuada a las necesidades de cada individuo.

Esto requiere facilitar la adscripción de los pacientes, para dar normas positivas y proporcionar recomendaciones culinarias que permitan un seguimiento dietético lo más agradable posible. Confiar el seguimiento a un nutricionista

incluido dentro del sistema de atención médica mejora enormemente los resultados metabólicos, ya que facilita la adherencia.

En adultos, un consumo moderado (una copa en mujeres y dos en varones) de alcohol seco no altera significativamente el metabolismo de la glucosa y disminuye moderadamente el riesgo cardiovascular.

### *Diabetes mellitus insulino*pénica

En este tipo de pacientes (DM tipo 2 sin reserva y DM tipo 1 en general) las recomendaciones generales para una dieta saludable deben ser complementadas con la instrucción adecuada que permita al paciente contar los hidratos de carbono globalmente y por cada comida. Si no se domina esta habilidad es imposible ajustar de forma adecuada las dosis de insulina. La báscula de alimentos es necesaria al principio pero luego se debe sustituir por sistemas sencillos de medida como cuchara de sopa, taza de café y vasos medidores, además de la memoria visual cuando se ha entrenado adecuadamente.

Según su composición, los alimentos se clasifican en seis grupos:

- a) leche, que incluye leche, yogur
- b) alimentos proteicos, que incluye carnes y pescados de todo tipo, huevos y queso;
- c) frutas;
- d) verduras;
- e) farináceos, que incluye pan, patatas, arroz, harina, pasta de sopa y legumbres, y
- f) grasas, que incluye mantequilla, aceite, manteca de cerdo y frutos secos.

A cada uno de estos grupos se le asigna una «unidad ración» a la cual se hacen equivalentes todos los alimentos del grupo. La unidad ración de los alimentos que contienen hidratos de carbono (farináceos, frutas y verduras) suele establecerse en 10 g. Así, por ejemplo, en el caso de las frutas estos 10 g se pueden obtener mediante 100 g de fresas o 90 g de manzana o 150 g de sandía, etc. Si se trata de verduras se pueden obtener mediante 120 g de guisantes o 300 g de acelgas o 150 g de zanahoria, etc., y en el caso de los farináceos, con 20 g de pan o 60 g de patata o 15 g de arroz o 20 g de garbanzos o lentejas.

Bajo el prisma de la medicina basada en la evidencia puede facilitarse notablemente la complejidad del sistema de las dietas por raciones si se supone que:

- El contenido de hidratos de carbono de las verduras es tan bajo que, excepto guisantes y habas, no deben tenerse en cuenta.
- Cuando la comida es mixta, puede considerarse irrelevante la fuente de procedencia de los hidratos de carbono, de modo que si se prescriben, por ejemplo, siete raciones en la comida es igual que procedan tres de fruta, tres de farináceos y una de lácteos que, por ejemplo, cinco de farináceos y dos de fruta.
- La inclusión de cantidades moderadas de sacarosa —naturalmente, también contabilizada— no altera el control de la enfermedad.
- Que los alimentos que no contienen hidratos de carbono no precisan cuantificación, sino solamente normas cualitativas.



El concepto de índice glucémico (IG) se ha impuesto progresivamente en los últimos años, aunque la evidencia de su utilidad para mejorar el control de la glucosa es baja. El IG es importante para entender algunas aparentes paradojas en el comportamiento de la glucosa después de comer, por ejemplo, que la elevación glucémica provocada por 25 g de glucosa pura es netamente superior a la que provoca 175 g de manzana (que contiene exactamente 25 g de hidrato de carbono «puro»). El IG se expresa en tanto por ciento y es el cociente entre el área bajo la curva de la respuesta glucémica provocada por el alimento a ensayar y la misma área provocada por el pan blanco que se utiliza como referencia. Por definición el IG del pan blanco es 100 y cuando se dice que un alimento determinado tiene un IG de 70 significa que su poder hiperglucemiante, en cantidades equivalentes, es el 70% del que tiene el pan. La respuesta depende en realidad de diversos factores alimentarios (grado de madurez, método de cocción, presencia o ausencia de grasas y/o fibra en el alimento, etc.) y humanos (como ritmo de digestión, momento del día, IMC, etnia, etc.), de modo que se trata de un concepto muy genérico y de un comportamiento muy variable en la realidad.

El concepto de carga glucémica (CG) es relativamente nuevo y se basa en el hecho de que la respuesta glucémica no depende sólo del IG, sino también de la cantidad habitual del alimento en cuestión.

La CG es el producto del IG por el contenido en hidratos de carbono (HC) del alimento en cuestión. Así, por ejemplo, la patata hervida y la miel tienen un IG parecido, pero la CG de la patata es cuatro veces superior porque su ración habitual (250 g) tiene cuatro veces más HC que lo que se suele tomar de miel (una cucharada grande). Cada unidad de CG dietética representa el efecto glucémico equivalente a 1 g de HC procedente del pan blanco; este es el alimento de referencia.

## *Insulina*

### Tipos de insulina

Según la procedencia, la insulina puede ser de buey, de cerdo y «humana», aunque las de procedencia animal están prácticamente extinguidas. La insulina denominada humana procede de la tecnología DNA recombinante. Las preparaciones de insulina deben diferenciarse en:

- a) Rápida (o simple o regular)
- b) Análogos de acción rápida (lispro, aspart y glulisina)
- c) Acción retardada (NPH y NPL)
- d) Análogos de acción retardada (detemir, glargina).

### *Rápida o regular*

La primera insulina que se utilizó en terapéutica fue la regular, que se presentaba en forma de polvo y debía disolverse. Poco después se consiguió su recristalización, que es la forma en que se usa. La denominación «rápida» lleva a confusión con los análogos de insulina de acción corta y el término «regular» se utiliza preferentemente en EE. UU. El inicio de acción se consigue a los 15-60 min de la inyección s.c., el máximo al cabo de 1,5-4 h y la duración global clínica es de 5-7 h. Se suele recomendar la inyección unos 20 min antes de la

ingesta. El pH es neutro y contiene un 0,4% de Zn para facilitar la agregación en hexámeros, además de fenol o m-cresol como antiséptico.

#### *Análogos de acción rápida*

Son las insulinas lispro (Humalog®), aspart (Novorapid®) y glulisina (Apidra®). En relación con la regular, el inicio de acción es mucho más rápido, de modo que entre 60 y 90 min se alcanza la concentración máxima, que se mantiene alrededor de 1 h más y luego decae con una duración efectiva de unas 4-5 h. Su perfil de acción permite, a diferencia de lo que ocurre con la regular, obviar el suplemento dietético a las 3 h de la ingesta y también que puedan ser administradas justo antes de las comidas, aunque estudios recientes muestran mayor efectividad si la inyección precede unos 10 min a la ingesta. Cuando el tiempo de intervalo entre comidas es de más de 4-5 h pueden utilizarse preparados que mezclan el análogo con NPH o con detemir (p. ej. Humalog Mix® y Novo Mix®).

#### *NPH*

La insulina NPH (siglas del inglés, Neutral Protamine Hagedorn) consiste en una suspensión neutra (gracias a la adición de tampón fosfato) de cristales de insulina con protamina y Zn. Tiene un pico máximo entre las 3 y 7 h de su administración y una duración de acción clínicamente significativa de 12-15 h. Para que cubra efectivamente las 24 h del día se utiliza en dos dosis inyectadas 30-60 min antes del desayuno y de la cena. La NPH de antes de cenar raramente alcanza a conseguir valores de glucosa satisfactorios por la mañana, de modo que se tiende a administrarla más tarde, a la hora de acostarse, aunque en este caso aumenta el riesgo de hipoglucemia de madrugada.

#### *Análogos de acción prolongada*

Si se sustituye el último aminoácido de la cadena A y se acidifica, con alteración del punto isoeléctrico de la insulina, se obtiene la insulina glargina (Lantus®), transparente como la regular, con una duración, cuando las dosis son de 30 unidades o más, de 24 h y un comportamiento plano a partir de las 3-4 h de la inyección s.c. No tiene el pico de absorción de la NPH, lo que la convierte en una insulina idónea para sustitución basal. La insulina detemir (Levemir®) es otro análogo de acción prolongada, de acción algo más corta que la glargina y que en la práctica clínica suele precisar dos dosis diarias, tanto si se usa como sustituto de NPH en terapias convencionales como si se usa en lugar de la glargina en terapia intensiva.

#### *Premezcladas*

Consisten en una mezcla de insulina regular o un análogo de acción rápida con NPH o NPL o detemir en proporciones variables. Este tipo de insulinas tiene la ventaja teórica de permitir una acción inmediata gracias a la simple y otra más tardía merced a la retardada. Se dispone actualmente de mezclas 25/75, 30/70, 50/50 y 70/30.

#### *Conservación de la insulina y técnica de inyección*

La insulina debe almacenarse entre 2 °C y 8 °C, ya que por encima de 30 °C, especialmente al agitarse, forma aglomerados que precipitan.

Cuando esta temperatura se supera se debe disponer de algún sistema de refrigeración para conservarla. La floculación de la NPH es rara pero no excepcional y debe vigilarse especialmente cuando se utilizan plumas inyectoras (o pens), porque con algunas no es fácil comprobar el aspecto de la insulina.

La insulina se administra en la actualidad mediante plumas inyectoras de un solo uso, lo que representa una indiscutible comodidad.

No obstante, debe vigilarse la formación de burbujas o la floculación en el caso de la NPH y los pacientes deben ser adecuadamente instruidos en aspectos técnicos, ya que los errores son frecuentes. Un inconveniente de este sistema es la imposibilidad de aspirar después del pinchazo, y no advertir la rara posibilidad de que la inyección se produzca parcialmente dentro de un vaso pequeño, con el consiguiente efecto inmediato. La profundidad de la inyección es crítica. Es preceptivo que la insulina se administre en el tejido subcutáneo, porque si la inyección es demasiado superficial la absorción será más lenta, pero si es demasiado profunda irá a parar al tejido muscular y la acción será más rápida. Debe tenerse en cuenta que en niños y personas muy delgadas el grosor del tejido celular en muchos puntos no supera los 7-8 mm, por lo que con las agujas de 10-12 mm la insulina se inyecta en el músculo en lugar de en el tejido celular. Aunque se dispone de agujas de insulina de distinta longitud que permiten elegir la más apropiada para cada caso, la realidad es que este importante aspecto raramente se tiene en cuenta. La tendencia más generalizada es aconsejar agujas de 6-8 mm en adultos y de 5 mm en niños, con inyección perpendicular y pliegue grueso, aunque estudios recientes con ecógrafos que miden el grosor y la profundidad del tejido celular sugieren que se debería generalizar el uso de agujas de 5 mm o incluso menos.

Es importante la rotación de los puntos de inyección, para evitar siempre la repetición de los pinchazos en una misma zona. La insulina se absorbe con mayor rapidez a partir del tejido subcutáneo abdominal que del antebrazo o del muslo. El masaje sobre la zona inyectada, el ejercicio muscular practicado después de la inyección, el calor local y la vasodilatación (alcohol) aumentan la absorción de la insulina, mientras que el frío o la vasoconstricción (tabaco) la reducen.

### *Utilización clínica de la insulina*

La administración terapéutica de la insulina trata de restituir el patrón insulinémico normal, que consiste en una secreción basal continua de una unidad por hora aproximadamente e incrementos de hasta 5-6 veces esta cifra en los períodos absorptivos. En consecuencia, los pacientes diabéticos que carecen de secreción endógena (DM 1 y algunos casos de DM 2 de larga evolución) se deben tratar con una inyección de depósito de insulina que remeda la secreción basal e inyecciones múltiples de insulina de acción corta a dosis variables antes de cada una de las comidas. Este procedimiento combinado con la monitorización glucémica varias veces al día, constituye la denominada pauta de inyección múltiple optimizada, cuya alternativa es la bomba de inyección s.c. de insulina. Ambos sistemas consiguen mejor control de la glucemia en estos pacientes y permiten mayor flexibilidad que la que se obtiene con las pautas convencionales.

El uso clínico de la insulina es complejo y requiere un entrenamiento prolongado. El terapeuta debe tener en cuenta que no existe una pauta fija para la dosificación de la insulina, sino que esta depende de:

- La farmacodinámica de las distintas insulinas
- La sensibilidad individual, y
- El estilo de vida (horario de comidas, actividad física, tipo de trabajo, etc.) de cada paciente en particular.

La insulina está indicada en todos los casos de DM 1 y en los casos de DM 2 cuando se produce el fallo de las otras terapias. También debe utilizarse en los comas diabéticos y en determinadas situaciones de la diabetes del adulto, como cirugía, embarazo, infecciones agudas e infarto de miocardio. Estas son indicaciones absolutas, aunque existen otras que pueden considerarse indicaciones relativas, es decir, circunstancias en las que, como ocurre muchas veces en la DM 2, la insulina no es vital para el paciente pero contribuye a un mejor control de la enfermedad. En estos casos, el uso de insulina debe ser la consecuencia de un balance cuidadoso entre beneficios y riesgos. Sin un programa de enseñanza adecuado y unas condiciones sociales determinadas, la administración de insulina puede dar lugar a problemas graves.

En pacientes con DM 2 el inicio del tratamiento con insulina puede llevarse a término con éxito en medio ambulatorio si se dispone de personal suficiente y capacitado y el paciente no vive muy lejos del centro asistencial. Se considerarán cuatro situaciones tipo en la utilización clínica de la insulina.

#### *Consideraciones de la insulino terapia en la DM2*

Con algunas excepciones, la mayoría de estos pacientes tienen reserva insular pancreática, lo que suele condicionar relativa estabilidad de la diabetes y permite el tratamiento con dos dosis diarias de insulina intermedia o de mezclas prefijadas, que suelen inyectarse antes del desayuno y de la cena. La dosis inicial debe ser baja, alrededor de 0,3-0,4 U/kg de peso y repartida en 2/3 partes antes del desayuno y 1/3 antes de la cena que se ajusta posteriormente en función de la evolución.

La sensibilidad a la insulina es muy variable, de modo que algunos pacientes se pueden compensar con poca dosis y otros precisan hasta 2-3 U/kg de peso. Las pautas con dos dosis de insulina intermedia precisan un suplemento alimentario a media mañana, ya que de otro modo se suelen presentar hipoglucemias antes del almuerzo. Algunos pacientes pueden conseguir compensación aceptable con una sola dosis de insulina glargina al día, que suele inyectarse por la noche, combinada con metformina, y a veces otros antidiabéticos orales, dos veces al día. La práctica clínica de los últimos años avala la eficacia de este procedimiento, con el que se consiguen controles metabólicos aceptables sin aumentos tan importantes de peso como con insulina sola (en este sentido, la insulina detemir se asocia a menores incrementos de peso que la demás insulinas). Los mejores candidatos a este tratamiento combinado son los pacientes diabéticos con sobrepeso previamente tratados con hipoglucemiantes, que tienen glucemias basales elevadas y aceptables el resto del día.

Desde un punto de vista terapéutico, es más útil diferenciar a los pacientes diabéticos según su grado de reserva pancreática en lugar de distinguirlos como DM 1 y DM 2. A efectos prácticos, deben considerarse pacientes sin reserva a los casos de DM 1 de más de 5 años de evolución y a los de DM 2 que presentan rasgos clínicos propios de los primeros, como tendencia a la cetosis o pérdida espontánea e importante de peso. En estos casos y en los que la reserva está

amenazada a corto plazo como en los primeros años de la DM 1, la inyección múltiple o infusión continua se han impuesto con ventaja.

En las situaciones en que existe reserva, la elección de la terapéutica dependerá a menudo de factores no biológicos. Desde un punto de vista clínico pueden distinguirse varios supuestos:

- Personas relativamente jóvenes (30-50 años) no obesas: considerar la insulina en primera instancia si el control metabólico no es óptimo con dieta sola. En estos casos, la historia natural de la diabetes hace prever un deterioro progresivo de la secreción endógena y lo más probable es que terminen por tratarse con inyección múltiple como en la DM 1.
- Individuos de edad avanzada, especialmente si viven solos: antidiabéticos orales como primera elección siempre que las condiciones metabólicas lo permitan (mantenimiento de un peso normal, hiperglucemias moderadas, ausencia de síntomas clínicos importantes).
- Individuos obesos: la elección no es fácil y a menudo poco satisfactoria.

La RI de los obesos obliga a utilizar dosis elevadas de insulina si se toma esta opción para corregir la hiperglucemia, lo que da lugar a más lipogénesis y posible aumento del riesgo cardiovascular. Las sulfonilureas plantean un inconveniente similar ya que su uso también comporta hiperinsulinismo. La metformina es sin duda el fármaco de primera elección, ya que reduce el hiperinsulinismo y tiene en algunos casos efecto anorexígeno. En los últimos años, la pioglitazona, en asociación a biguanidas y eventualmente sulfonilureas, ha representado una alternativa interesante aunque muy controvertida.

Las últimas incorporaciones al arsenal terapéutico de la RI son las incretinas (exenatida y liraglutida) y los inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina). En todo caso, si se considera necesario el uso de insulina en diabéticos obesos debe asociarse a recursos terapéuticos que combatan la RI, los más importantes de los cuales son la pérdida de peso y el ejercicio físico, seguidos por la metformina y las incretinas.

### *Complicaciones de la insulinoterapia*

#### *Hipoglucemia*

El ajuste de la insulina es complejo porque depende de muchas variables, de modo que si se desea mantener glucemias cercanas a la normalidad, las hipoglucemias son frecuentes y poco menos que inevitables. Debe hacerse lo posible para prevenirlas, pero sobre todo para reconocerlas y tratarlas de forma eficaz y temprana, de modo que se eviten las que requieren colaboración de otras personas (0,3-1 episodios/paciente y año en DM 1 según las series). En la práctica, la hipoglucemia se produce cuando el paciente retrasa el horario de una ingesta, realiza un ejercicio físico no habitual o la dosis de insulina y su ingesta en hidratos de carbono no están bien equilibradas. Las hipoglucemias debidas a un análogo de acción rápida se producen en general entre 1-2 h después de la inyección, las debidas a insulina regular entre 2-4 h y las ocasionadas por insulinas retardadas al cabo de unas 4-6 h, aunque esta regla falla a menudo porque se solapan los efectos de una dosis de insulina con la anterior. En caso de ejercicio físico, el consumo muscular de glucosa se produce no sólo durante

su práctica, sino también algunas horas después, especialmente en individuos no entrenados. Esta eventualidad debe tenerse en cuenta cuando el ejercicio es al final del día, por el riesgo de hipoglucemia nocturna.

El riesgo de muerte por coma hipoglucémico parece muy bajo, si bien la posibilidad de lesiones cerebrales y arritmias cardíacas en adultos y déficit cognitivos por hipoglucemias repetidas en niños está bien documentada. La muerte súbita nocturna es más frecuente en diabéticos que en la población general y la hipoglucemia, que puede ser responsable de trastornos del ritmo cardíaco, parece tener una evidente responsabilidad. Además, la hipoglucemia está involucrada con cierta frecuencia en accidentes de automóvil sufridos por conductores diabéticos. El mejor tratamiento de la hipoglucemia es su prevención y, por consiguiente, es necesario ajustar los horarios de alimentación, suplementar la dieta cuando se realizan ejercicios físicos extraordinarios y llevar un autocontrol regular. Es conveniente también que familiares y compañeros de trabajo conozcan las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia, así como el modo de tratarlas. Las personas que conviven con el paciente deben estar prevenidas frente a las alteraciones de conducta que se presenten de forma inexplicable y que se deben a la neuroglucopenia. Si la hipoglucemia es leve y se presenta en el domicilio se debe adelantar la hora de la comida e iniciar esta por un alimento rico en hidratos de carbono de fácil absorción, como la fruta.

Si la hipoglucemia es más acusada o se presenta fuera del domicilio, hay que ingerir 15 g de azúcar (2-3 terrones, 150 mL de bebida de cola o zumo de naranja).

La prontitud en el tratamiento es de suma importancia, no sólo para prevenir riesgos derivados del empeoramiento de los síntomas, sino sobre todo para preservar la integridad de la respuesta adrenérgica, ya que si la reserva de adrenalina se consume en una disminución prolongada de la glucosa, el riesgo de una hipoglucemia grave en las próximas horas está claramente aumentado. Si existe pérdida de conocimiento, no debe intentarse la ingesta oral por el riesgo de aspiración, sino que se ha de proceder a la administración de glucosa hipertónica i.v. (habitualmente, 50 mL de glucosa al 50%) o la administración de 1 mg de glucagón i.m. o s.c. que es extraordinariamente eficaz. La inyección puede repetirse a los 15 min si la primera dosis ha sido inefectiva.

### *Alergia a la insulina*

Es muy rara, especialmente desde que las insulinas humanas han desplazado a las de origen animal. Puede ser de hipersensibilidad retardada o inmediata. La primera se manifiesta entre la primera y la cuarta semana después de iniciado el tratamiento y sus síntomas consisten en una sensación urente en el lugar del pinchazo, seguida al cabo de unas horas de un eritema pruriginoso de unos centímetros de diámetro. Cada lesión desaparece en el curso de un día y, sin dejar de administrar la insulina, el fenómeno se autolimita en pocas semanas.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata con alergia sistémica son muy raras y consisten en la aparición de urticaria, exantema, prurito y parestesias y la posibilidad de reacción generalizada y angioedema.

La posibilidad de shock anafiláctico es excepcional y la bibliografía recoge casos muy aislados. Aunque alrededor del 10% de los casos son falsos positivos, las pruebas intradérmicas (insulina diluida 1:10) permiten comprobar la naturaleza alérgica de las lesiones cutáneas: la aparición de lesión en los primeros 60 min

indica hipersensibilidad inmediata, mientras que si se produce a las 6-24 h, la hipersensibilidad es retardada. La IgE está elevada en pacientes con prueba cutánea positiva. Según la gravedad del cuadro, deben emplearse antihistamínicos o cortisona, aunque en casos graves es necesario recurrir a complicados programas de desensibilización mediante diluciones crecientes de insulina.

### *Problemas locales*

Además de la alergia ya mencionada, otros problemas locales son la lipoatrofia y la lipohipertrofia. Las infecciones son excepcionales con la inyección s.c., porque la insulina se asocia con una solución antiséptica en el excipiente. En usuarios de bombas, los abscesos sépticos cutáneos no son excepcionales. Su posibilidad se reduce al mínimo si se cambia con frecuencia el punto de inyección del catéter. La lipohipertrofia consiste en la aparición de tumores adiposos provocados por el efecto lipogénico y mitogénico de la insulina. Es más frecuente en niños, especialmente cuando se inyectan siempre en el mismo lugar. Es importante prevenirla porque la absorción de insulina en estas zonas está muy alterada. La lipoatrofia es actualmente una rareza histórica que consistía en la desaparición del tejido celular subcutáneo en los lugares de inyección de la insulina y se debía probablemente a impurezas en las insulinas de origen animal.

### *Edema insulínico*

Constituye una complicación benigna, autolimitada, no infrecuente pero que se reconoce pocas veces. En pacientes tratados por una cetoacidosis y, en general, en casos en los que se ha mejorado bruscamente su mala compensación (p. ej., al inicio del tratamiento con insulina) puede asistirse a los pocos días a la aparición de edemas generalizados, de grado variable, que afectan sobre todo la región maleolar y la cara y se acompañan de oliguria, junto con un aumento de peso en pocos días. El trastorno suele desaparecer en forma espontánea, si bien en ocasiones es aconsejable la reducción de la sal en la dieta y la administración de un diurético. Se supone que es consecuencia del efecto directo que ejerce la insulina al aumentar la reabsorción tubular de sodio. La presbiopía insulínica es una expresión local, localizada en el cristalino, del mismo fenómeno. Aparece en circunstancias clínicas semejantes y ocasiona una brusca dificultad para la acomodación. El trastorno es benigno y desaparece espontáneamente.

### *Autoanálisis de la glucemia. Monitorización continua*

La determinación casi instantánea y frecuente de la concentración de glucosa en sangre ha hecho posibles ajustes terapéuticos impensables hace algunos años y es en buena medida responsable de la mejora del pronóstico de la DM 1. El autoanálisis domiciliario de la glucemia (ADG) en pacientes sin reserva pancreática requiere en general la práctica de tres o más determinaciones diarias (en embarazadas suelen proponerse 7-10) para que sea realmente eficaz, aunque no siempre el objetivo del ADG es la normogluceemia estricta, sino simplemente la prevención de hipogluceemias nocturnas o la identificación de síntomas dudosos. La interpretación de los datos procedentes del ADG y el ajuste de la dosificación de insulina son empíricos y los distintos algoritmos

propuestos no se han validado científicamente, de modo que cada unidad de diabetes tiene en cierta manera sus propias reglas. Es indudable que se requiere tiempo, experiencia, orden y entusiasmo para conseguir disminuir la HbA1C, y no se debe perder de vista que el ajuste de dosis de insulina es un proceso continuo.

Existen muchos programas informáticos proporcionados por los fabricantes de aparatos lectores de glucemia, pensados para ayudar a la manipulación e interpretación de datos. La mayoría son poco útiles por su excesiva complejidad y lentitud. El uso generalizado del ADG no necesariamente garantiza la reducción de complicaciones, prevención de hipoglucemias o mejora de calidad de vida, aunque sin duda ha incidido en la reducción progresiva de la cetoacidosis en los últimos 25 años.

A pesar del empirismo citado, deben hacerse algunas consideraciones:

1. Si existen discrepancias entre la HbA1c y los datos del ADG, debe investigarse la causa (p. ej., con un monitor continuo de glucosa) antes de realizar cambios.
2. Cuando la variación de la glucemia en el mismo momento del día es grande (amplia desviación estándar) es necesario practicar un considerable número de lecturas antes de juzgar el efecto de los cambios introducidos.
3. Concentraciones dispares de glucosa y mal control se pueden deber a dosis excesivas.
4. La glucemia más difícil de controlar es generalmente la de la mañana; por consiguiente, los esfuerzos deben dirigirse primero en este sentido, ya que cuando se consiguen glucemias aceptables antes del desayuno, el resto del día suele ser bueno.
5. La pauta de glargina más análogo de acción rápida es la idónea cuando se desea control óptimo.
6. Los cambios de insulina son ensayos y la experiencia adquirida se debe poder aplicar a otros pacientes o situaciones, de modo que es importante el registro cuidadoso de los cambios introducidos.

La glucosuria domiciliaria no se debe utilizar como monitorización, aunque puede ser un método útil en casos particulares, por ejemplo en un paciente de edad avanzada tratado con hipoglucemiantes en el que sólo se desea evitar problemas metabólicos derivados de la hiperglucemia intensa.

Los sensores de glucosa pretenden la lectura continua de la glucosa sin punción digital. Los totalmente incruentos (Pendra, Gluco-Watch) han fracasado hasta ahora porque la fiabilidad es baja. Los cruentos (CGMS, Dexcom, Freestyle Navigator, IPro-2) permiten una lectura continua fiable durante períodos de hasta 7-10 días mediante la inserción de un pequeño electrodo bajo la piel. Existen básicamente dos tipos, uno con lectura a tiempo diferido que es útil para estudios de tendencias en un determinado individuo y otro en tiempo real pensado para el ajuste continuo de la insulina con tratamiento convencional intensificado. Estos sistemas con pantalla abierta pueden combinarse con una bomba de insulina.

La experiencia con sensores ha enseñado que con frecuencia el comportamiento «día a día» es relativamente parecido (lo que hace posible la introducción eficaz de cambios terapéuticos) y que las hipoglucemias nocturnas son frecuentes y no siempre reconocidas.



## *Ejercicio físico*

La actividad física regular es un componente esencial en el tratamiento de las personas diabéticas, en particular en la DM 2, y aunque su recomendación por parte de los médicos es una práctica generalizada suele ser imprecisa porque raramente se concretan el cómo, el cuánto y el cuándo, los cuales dependen de la aptitud física y el estado cardiovascular del paciente. Recuérdese que muchos pacientes sedentarios con sobrepeso pueden controlar la hiperglucemia sólo con dieta y actividad física regular, aunque esta se limite a andar (en este sentido la ADA recomienda el uso de podómetros para controlar los pasos caminados a lo largo del día que deberían ser de unos 10 000).

Las características generales de la actividad física deberían ser: aeróbica, submáxima, de grandes masas musculares y con una frecuencia y regularidad especificadas. La recomendación básica (evidencia A en la Medicina Basada en Evidencias) es practicar 150 min a la semana de ejercicios aeróbicos de intensidad moderada (máximo 70% de la frecuencia cardíaca máxima) repartidos en tres o más días. Se ha demostrado que el ejercicio regular mejora el control de la glucosa, reduce los riesgos cardiovasculares, contribuye a la pérdida de peso y mejora la sensación de bienestar. Además, el ejercicio regular puede prevenir la DM 2 en individuos con alto riesgo.

En personas con DM 1 y en general en insulinopénicos, el efecto del ejercicio agudo es distinto según se trate de pacientes bien o mal controlados. En pacientes bien controlados, el ejercicio promueve la captación celular de glucosa por el músculo (en particular en la fase de recuperación) y, por tanto, determina una disminución progresiva de la glucemia, que es más importante cuanto mayor es el ejercicio y más elevada la insulinemia del momento. En cambio, en situación de hiperglucemia y concentraciones plasmáticas bajas de insulina el ejercicio provoca un aumento rápido de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres, incrementos importantes de las hormonas de contrarregulación, aumento de la gluconeogénesis e incapacidad del músculo para retirar glucosa, todo lo cual da lugar a que en estas circunstancias la glucemia aumente todavía más.

Si la compensación de la diabetes es buena, el ejercicio se debe compensar con suplementos dietéticos que contengan HC de absorción rápida y, en ocasiones, además es conveniente reducir la dosis previa de insulina. Siempre que sea posible, el ejercicio debería llevarse a cabo en el período posprandial tardío, relativamente alejado de la última dosis de insulina. Es importante recordar que cuando el ejercicio es esporádico en personas no entrenadas, la hipoglucemia puede ser tardía, hasta 8-12 h después. La práctica de deportes en personas con DM debe someterse a las mismas consideraciones que se hacen para la población general, pero sin olvidar que algunos suponen un riesgo especialmente elevado, como el submarinismo, la navegación en solitario, el pilotaje de avionetas o la escalada, en los cuales la hipoglucemia puede comprometer la vida propia y la de los demás.

## *Fármacos distintos de la insulina*

Según su mecanismo de acción se pueden clasificar en:

- a) Secretagogos de insulina, que estimulan principalmente la secreción endógena de insulina, como las sulfonilureas (SU) y las glinidas, de acción corta y rápida.

- b) Fármacos sensibilizadores de la acción de la insulina, como las biguanidas y las glitazonas, que mejoran la utilización tisular de la insulina en los tejidos sensibles a la misma.
- c) Fármacos que modifican la absorción de los hidratos de carbono, como los inhibidores de las aglucosidasas, que reducen la hidrólisis de algunos hidratos de carbono y enlentecen el proceso absorptivo.
- d) Fármacos que actúan a diversos niveles como las incretinas, los inhibidores de la DPP-4 y la pramlintida, o amilina sintética.

## **Sulfonilureas**

Las sulfonilureas (SU) estimulan la secreción endógena de insulina, pero no su síntesis. Además, aumentan la sensibilidad de las células beta para secretar insulina en respuesta a las concentraciones de la glucemia existentes y se les atribuye efectos extrapancreáticos sobre los tejidos sensibles a la insulina, como la mejoría en la utilización tisular de la misma a través de su efecto sobre el receptor y posreceptor. Para que las sulfonilureas puedan actuar es necesario que esté conservada la secreción endógena de insulina. Se muestran más eficaces en pacientes en los que previamente se había conseguido un buen control metabólico con tratamiento dietético sólo, y cuando el tiempo de evolución de la enfermedad es inferior a 5 años. Inicialmente, responden al tratamiento el 70%-80% de los pacientes y se producen aproximadamente un 7%-10% de fallos secundarios anuales. Si se utilizan con las dosis de máxima eficacia todas presentan efectos parecidos en la reducción de la glucemia, lo que se traduce en descensos de la HbA1C del 1%-2%, aunque en monoterapia sólo un 25% de los pacientes tratados alcanza valores de HbA1c inferiores al 7%. Se pueden prescribir en combinación con insulina o con otros fármacos que tengan un mecanismo de acción distinto pero complementario y sinérgico, como sería el caso de la metformina y las glitazonas.

Las sulfonilureas de acción corta y media deberían administrarse 30-60 min antes de las principales comidas, con lo que su absorción mejora y son más eficaces. Se recomienda no utilizar clorpropamida (por el riesgo de hipoglucemias graves y prolongadas y de hiponatremia) y priorizar la utilización de sulfonilureas de actividad cortamedia como tolbutamida, gliclacida y glipicida, respecto a las de vida media más larga como la glibenclamida, sobre todo en pacientes de edad avanzada.

Sus principales efectos secundarios están relacionados con el aumento sostenido de la insulinemia, con la consecuencia del aumento de peso secundario al efecto anabólico de la insulina y el riesgo de hipoglucemia, que es mayor con las sulfonilureas de acción larga o muy larga (glibenclamida o clorpropamida), sobre todo en ancianos, desnutridos, alcohólicos, individuos con función renal alterada o insuficiencia hepática importante y cuando se asocian a fármacos que potencien su efecto.

En relación con su uso se debe recordar:

- Empezar siempre con una dosis baja y aumentarla progresivamente cada 1-2 semanas, si es preciso.
- Utilizar inicialmente sulfonilureas de actividad corta-media (gliclacida, glipicida, gliquidona).

- No prescribirlas si existe insuficiencia hepatocelular importante o si la creatinina es superior 1,5 mg/dL (132,6 mmol/L) salvo gliquidona que tiene eliminación hepática y no renal.
- La posibilidad de interacciones farmacológicas que potencien el efecto hipoglucemiante, y e) el riesgo de la asociación con alcohol.

Los otros efectos secundarios de las sulfonilureas son poco frecuentes (2%-5%), los más comunes trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, molestias epigástricas). También se han descrito alteraciones hematológicas (anemia hemolítica, trombopenia, agranulocitosis), alteraciones hepáticas (enzimáticas, ictericia colestásica, hepatitis granulomatosa, esteatosis no alcohólica), reacciones cutáneas como la fotosensibilidad y el efecto «disulfirán» (enrojecimiento facial y taquicardia en relación con la ingesta de alcohol) en pacientes tratados principalmente con clorpropamida y tolbutamida. Además, conviene recordar que las sulfonilureas potencian el efecto de dicumarínicos y barbitúricos.

Finalmente, se debe destacar el probable efecto negativo de la unión de algunas SU a los canales de K de las células musculares cardíacas y el endotelio vascular, lo que teóricamente disminuiría el desarrollo de procesos protectores frente a la isquemia miocárdica. En estudios epidemiológicos se ha comprobado asociación positiva entre SU y riesgo cardiovascular, salvo para la gliclacida. Gracias a la introducción de nuevos fármacos como las incretinas y los inhibidores de la DPP-4 y a la definitiva rehabilitación de la metformina, las SU no deberían ser consideradas fármacos de primera elección en el tratamiento de la DM 2.

## **Biguanidas**

La metformina fue extremadamente controvertida desde los años setenta hasta mediados de los noventa sobre la base de un estudio mal diseñado como fue el UGDP. La definitiva bondad de la metformina ha venido refrendada por otros estudios, uno de los más potentes el UKPDS (1998). La metformina no suele producir hipoglucemia a menos que se asocie a otros fármacos hipoglucemiantes o a cantidades abusivas de alcohol. No estimula la secreción pancreática de insulina, pero su mecanismo íntimo de acción no se conoce completamente. Su principal efecto es extrapancreático, lo que mejora la acción de la insulina y favorece el consumo celular de glucosa. También disminuye la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepáticas, con lo cual decrece la producción de glucosa nocturna en ayunas y posiblemente disminuye la absorción intestinal de glucosa, así como el apetito. La metformina actúa sobre el metabolismo de los lípidos con disminución de los triglicéridos (15%-45%) y el LDL-colesterol (10%) y aumento modesto del HDL-colesterol. Además mejora la actividad fibrinolítica, reduce el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), de modo que todos estos efectos inciden positivamente sobre el síndrome plurimetabólico de RI y riesgo cardiovascular asociado. El inicio de acción no es inmediato y su efecto sobre la glucemia no se suele manifestar hasta 2-3 semanas después de iniciado el tratamiento, lo cual es importante tener en cuenta para realizar el ajuste de dosis. Su principal indicación es la DM 2 asociada a obesidad, aunque también se muestra eficaz en pacientes sin exceso ponderal.

Paradójicamente, la metformina, que estuvo prohibida por la FDA durante cerca de 20 años, desde 2006 es considerada como el primer abordaje farmacológico en la DM 2 por el consenso ADA-EASD. En el estudio UKPDS se demostró un efecto sobre el control glucémico similar al de SU e insulina, pero con el valor añadido de un menor incremento de peso y menos riesgo de hipoglucemias.

La metformina está contraindicada en la insuficiencia renal (creatinina superior a 1,5-2,0 mg/dL; [132,6-176,8 mmol/L]), durante el embarazo (con reservas) y la lactancia, y en presencia de enfermedades que condicionen un riesgo de hipoxia tisular como las cardiovasculares o respiratorias agudas o crónicas. Tampoco se debe prescribir en presencia de insuficiencia hepatocelular y su uso no es aconsejable en personas que tienen un consumo de alcohol superior a los 50 g/día. Debe suspenderse en caso de enfermedades intercurrentes graves de cualquier tipo, cirugía mayor y exploraciones radiológicas con contraste i.v. Los efectos secundarios más frecuentes están en relación con el tracto gastrointestinal y los padecen un 20%-30% de los tratados.

Produce flatulencia, malestar abdominal, náuseas, diarrea y sabor metálico. Esta mala tolerancia digestiva puede mejorar si se administra con las comidas y se inicia el tratamiento con dosis bajas. En el 5%-10% de los casos, los efectos adversos obligan a la suspensión del tratamiento. El tratamiento prolongado con metformina se asocia a una discreta disminución de la absorción de vitamina B12 y de folatos, en un 10%-30% de los pacientes. Aunque muy raro, el efecto adverso más grave es la acidosis láctica, que puede evitarse en gran medida si se hace una adecuada selección de los pacientes.

### **Inhibidores de las $\alpha$ -glucosidasas**

Acarbosa y miglitol son las más difundidas, aunque existen otras. Se trata de pseudotetrasacáridos de origen microbiano que inhiben de forma competitiva y reversible la actividad de las  $\alpha$ -glucosidasas intestinales, enzimas responsables de la digestión de los HC complejos y de los disacáridos para convertirlos en monosacáridos absorbibles.

El principio activo se absorbe sólo en un 5%, que se excreta por la orina; el resto se destruye por las bacterias del colon, y se elimina a través de las heces. Su vida media es de unas 3 h. El efecto principal es la disminución de la glucemia posprandial, de modo que el paciente tributario podría ser el de una DM 2 que con dieta como único tratamiento tiene una glucemia basal moderadamente elevada y franca hiperglucemia posprandial. No produce hipoglucemia, por lo que se trata de un fármaco seguro, que se tendrá en cuenta sobre todo en diabéticos de edad avanzada. En caso de terapia combinada (insulina o sulfonilureas y acarbosa), el azúcar común (sacarosa) es poco efectivo para tratar la hipoglucemia, ya que su absorción está lentificada por la acarbosa. Debe administrarse glucosa (refrescos azucarados, glucosport o glucosmón, por vía oral). Sus efectos secundarios son flatulencia, meteorismo y, ocasionalmente, dolor abdominal y diarrea. A dosis muy altas puede originar elevaciones de las transaminasas. Los antiácidos, las resinas hipolipemiantes, las enzimas digestivas y el carbón vegetal disminuyen el efecto de la acarbosa. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas (25-50 mg antes de la comida y cena) y aumentarlas progresivamente hasta 300 mg/día (100 mg antes de cada una de las tres comidas principales), aunque los resultados no parecen mejorar con más de 200 mg/día y se observan al cabo de unos 3 meses después de

haber comenzado el tratamiento. La eficacia de estos fármacos en población no seleccionada de pacientes con DM 2 es de una relevancia clínica marginal.

## **Glinidas**

La repaglinida (Novonorm®) tiene un mecanismo de acción secretagogo de acción rápida que actúa sobre la primera fase de liberación de insulina, en respuesta al estímulo de la glucosa de los alimentos. La absorción es rápida y alcanza las máximas concentraciones hemáticas aproximadamente en 60 min. Tiene una vida media plasmática de 1 h, se metaboliza en el hígado, se elimina casi exclusivamente por vía biliar y sus metabolitos carecen de efecto hipoglucemiante. Este perfil farmacocinético parece proporcionar a este nuevo principio activo una buena seguridad terapéutica, con un riesgo de hipoglucemia sensiblemente inferior al de las SU, especialmente en pacientes de riesgo (ancianos, deterioro de la función renal). Debe prescribirse unos 15 min antes de las comidas, con dosis que pueden oscilar entre 0,5 y 4 mg, ingeridos 2, 3 o 4 veces al día según el número de comidas diarias.

La dosis máxima diaria recomendada es de 16 mg. En monoterapia, la eficacia terapéutica de repaglinida se estima en descensos de la HbA1C que oscilan entre 0,6%-2%. También se puede utilizar en terapia combinada con metformina e insulina. La nateglinida (Starlix®) actúa de manera parecida pero con un inicio de acción más rápido y un efecto más corto sobre la secreción de insulina. De manera parecida a lo que ocurre con la repaglinida, necesita un medio plasmático rico en glucosa para actuar eficazmente, de manera que su efecto sobre la liberación de insulina desaparece cuando los valores de la glucemia se aproximan a la normalidad. Esta peculiaridad de su mecanismo de acción puede contribuir a que el riesgo de hipoglucemia sea realmente bajo (2%). La administración de 120 mg de nateglinida antes de las comidas incrementa la fase rápida de secreción de insulina y reduce los picos posprandiales de glucemia, aunque su eficacia sobre la glucemia basal e interprandial es aún menor que la repaglinida. En general, las glinidas han tenido una muy escasa repercusión terapéutica.

## **Glitazonas**

Se llaman también tiazolidinodionas o agonistas PPAR-gamma. Después de la retirada de la rosiglitazona en 2010 por su posible cardiotoxicidad, la única disponible es pioglitazona (Actos®). Se trata de un principio activo eficaz por vía oral que pueden usarse en monoterapia, pero fundamentalmente en combinación con SU o glinidas y metformina. Su acción farmacológica precisa la presencia de insulina y se consideran fármacos «sensibilizadores» de la misma, ya que mejoran el control glucémico gracias al incremento de la sensibilidad tisular a esta hormona en tejido adiposo, muscular y hepático. Se cree que las glitazonas estimulan la expresión de los genes responsables de la producción de transportadores de glucosa (GLUT4 y GLUT1), con lo que mejoran el transporte glucídico celular. Promueven la diferenciación de los preadipocitos en adipocitos, lo que ocasiona un incremento de la lipogénesis y una disminución de la lipólisis y, en consecuencia, descenso de los ácidos grasos libres (AGL) y de los triglicéridos (TG), todo lo cual contribuye a mejorar la sensibilidad a la insulina. La pioglitazona produce un descenso gradual de la glucemia, aunque su máximo

efecto no se alcanza hasta unos 3 meses después de iniciado el tratamiento. El aumento de peso constituye el efecto secundario más común y puede ser de 0,5-1 kg/mes, principalmente durante los primeros meses de tratamiento. Se postula que las glitazonas originan una redistribución de la grasa corporal, con una disminución del tejido adiposo perivisceral abdominal (muy implicado en la resistencia insulínica y la aterogénesis) y un aumento de los depósitos de grasa subcutánea, a los que se atribuye menor participación en la resistencia insulínica. También se han descrito edemas periféricos (2%-3%), retención de líquidos, aumento del volumen plasmático, anemia normocítica, disminución de masa ósea especialmente en varones y muy recientemente aumento del riesgo de cáncer de vejiga urinaria. La eficacia de pioglitazona sobre la HbA1c es indiscutible y su uso es defendido por algunos investigadores ilustres, pero su utilización clínica está en franco descenso por la sospecha de toxicidad cardiovascular.

En todo caso en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca no debe ser utilizada.

#### **Incretinas e inhibidores de la DPP -4**

Las incretinas se liberan por el intestino ante la llegada de alimentos y estimulan la secreción de insulina, aumentan su síntesis y regulan la replicación de las células b e inhiben su apoptosis. Las más relevantes son GLP-1 (Glucagon Like Peptide 1) y el GIP (Gastric Inhibitory Peptide). GLP-1, además, disminuye la secreción de glucagón, ententece el vaciado gástrico, produce sensación de saciedad y aumenta la captación periférica de glucosa. Una vez segregadas, GLP-1 y GIP son rápidamente inactivadas por la enzima DPP-4, de modo que deberían utilizarse en infusión. Para solventar esta dificultad, se han desarrollado diversos análogos como exenatida (Bayetta®), que debe inyectarse por vía s.c. dos veces al día, y liraglutida, que se inyecta una vez al día y cuya comercialización parece inminente. En la actualidad, otro análogo de administración semanal se encuentra en fase de ensayo.

Los inhibidores de la DPP-4 evitan la degradación de GLP-1 y son activos por vía oral. Los más desarrollados son sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina, que tienen una eficacia parecida y efectos secundarios en general escasos. Se administran 1-2 veces al día por vía oral, usualmente combinados con metformina (Zomarist®, Eucreas® y otros).

#### **Pramlintida**

Se trata de un derivado sintético análogo a la amilina humana, hormona neuroendocrina segregada por la célula b pancreática y que contribuye al control de la glucemia durante el período postprandial a través de la modulación del vaciado gástrico y la inhibición del pico postprandial de glucagón. Se usa en inyección s.c., tanto en DM 1 como en DM 2 y se debe administrar antes de las comidas principales. Por sí misma no produce hipoglucemia pero potencia a la insulina y sulfonilureas. En 2011 no está comercializada en España.

#### *Educación terapéutica*

El DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) demostró en 1993 con una evidencia de grado A que el control óptimo de la diabetes es posible mediante la adecuada utilización de los recursos disponibles (humanos, técnicos y farmacológicos) y que previene de forma muy significativa la aparición y evolución de complicaciones en la DM tipo 1. Pocos años después el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) llegó a conclusiones parecidas en la DM tipo 2. La cuestión actual no es discutir la eficacia del control óptimo sino analizar cómo conseguirlo. Multitud de estudios han coincidido en que el buen control se correlaciona con la inyección múltiple de insulina, el uso de bombas de infusión, la frecuencia de análisis domiciliarios de glucemia y la capacidad de ajustar las dosis a los HC ingeridos. Todos estos factores son conductuales, de modo que la capacidad del equipo terapeuta para obtener buenos resultados en el control metabólico (y, en consecuencia, la posibilidad de contribuir a la prevención de complicaciones) depende en gran medida de su habilidad para persuadir a los pacientes. Por tanto, y a diferencia de lo que ocurre en el tratamiento de las enfermedades agudas y una parte de las crónicas, los profesionales de la salud precisan habilidades de comunicación para conseguir cambios de actitud y de conducta en sus pacientes, ya que los conocimientos en tipos de insulina, algoritmos de ajuste de dosis, composición de alimentos, normas profilácticas para prevención de lesiones en los pies, etc., son ineficaces si no se consigue la activación del paciente. En general, estas necesidades de formación de los profesionales sanitarios no son adecuadamente cubiertas por los programas de las facultades de medicina y se confía en que cualidades innatas como el calor humano, la empatía, la vocación asistencial, etc., sean suficientes. En un mundo globalizado y cada vez más multicultural es imprescindible que los equipos de profesionales de la salud que atienden a pacientes crónicos se formen en aspectos relacionados con la pedagogía, la psicología, la comunicación y la antropología. No hacerlo supone una falta de respeto a los pacientes y una inmensa dilapidación de recursos.

---

### *Complicaciones crónicas*

---

El diagnóstico precoz y el tratamiento de la diabetes tipo 2 retardan o reducen la aparición de complicaciones crónicas, por lo cual es una de las patologías a la que se le destinan cada vez mayores recursos económicos y humanos en la atención primaria de salud.

A continuación se citan las principales; cabe mencionar que tradicionalmente, las complicaciones crónicas de la diabetes se clasifican en microangiopáticas o complicaciones específicas de la enfermedad (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y macroangiopáticas (equivalente a la aterosclerosis).

El aumento de la viscosidad sanguínea, aun en DM2 de reciente comienzo, refleja la reducción de la flexibilidad de los eritrocitos, como los cambios de las proteínas plasmáticas que favorecen la agregación de los hematíes. Este parámetro se asocia con frecuencia con la microangiopatía (retinopatía, neuropatía y nefropatía).<sup>6</sup>

Las repercusiones de la hiperglucemia crónica sobre el organismo son múltiples, pero las más graves probablemente sean el daño renal, retiniano y nervioso periférico, que dan lugar a la disfunción de estos tejidos. Los informes sobre la prevalencia de estas complicaciones ofrecen cifras muy variadas, por ejemplo: las cifras para retinopatía oscilan entre 14 % para pacientes con menos de siete años de evolución de la enfermedad y 70 % cuando la duración supera los 15 años. Algunos autores han mencionado que los pacientes diabéticos tienen 25 veces más probabilidades de padecer ceguera que los que no lo son y que la nefropatía es la primera causa de insuficiencia renal crónica en adultos. La neuropatía es una complicación silenciosa, pero cuando se presentan síntomas éstos suelen ser incapacitantes porque traducen daño extenso y avanzado, si bien algunas series indican que desde el primer año de evolución ya existen ciertos cambios neuropáticos en el nervio periférico. El “pie diabético” es una lesión ulcerosa que hasta en una cuarta parte de los casos puede evolucionar a necrobiosis y pérdida de la extremidad. También se afirma que la hipercolesterolemia en pacientes diabéticos contribuye a la formación de ateromas coronarios y cerebrales.

### **Microangiopatía diabética**

La microangiopatía diabética se caracteriza por un engrosamiento de la membrana basal de la pared de los capilares que se presenta en forma generalizada. La relación causal de la hiperglucemia en la génesis de las complicaciones de la diabetes es evidente: los resultados del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) han confirmado la importancia de la normoglucemia en la prevención primaria y secundaria de estas lesiones. El EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study) constituyó el seguimiento a largo plazo de los pacientes que intervinieron en el DCCT, lo que ratificaba la importancia del control metabólico intensivo temprano, ya que introdujo el concepto de memoria metabólica y demostró que los pacientes de la rama intensiva del DCCT, aun tras el empeoramiento de su control metabólico con los años, tenían menos propensión al desarrollo o progresión de las complicaciones que aquellos que habían seguido un tratamiento convencional aunque luego se expusieran a un tratamiento intensivo. No obstante, algunos aspectos son motivo de controversia, como el hecho de que ciertos estudios epidemiológicos revelen que alrededor del 25% de los pacientes no desarrolla complicaciones sea cual sea el grado de control. Esto significa que la glucosa no es la única causa de las complicaciones, por lo que se requieren más estudios para definir la forma en que otros factores (genética, dislipemias, hipertensión arterial, cambios hemorreológicos) condicionan su gravedad y evolución.

### **Complicaciones oculares**

El ojo del paciente diabético puede afectarse por diversos procesos patológicos, de los cuales el más importante es la retinopatía diabética.

El riesgo global de que un paciente con DM 1 pierda por completo la visión es de alrededor del 5%, aunque se halla en aumento debido al incremento en la



esperanza de vida. La diabetes es la principal causa de pérdida de visión en varios países; la ceguera es 25 veces más común en diabéticos que en controles.

### **Retinopatía diabética**

Las lesiones suelen aparecer a partir de los 10 años del diagnóstico en la DM tipo 1, mientras que en los pacientes con DM 2 hay lesiones visibles en el momento del diagnóstico hasta en el 30% de los casos, lo que significa que la enfermedad ha evolucionado varios años sin diagnóstico previo. El 90% de los diabéticos tipo 1 muestra algún tipo de retinopatía a los 15 años del diagnóstico de la diabetes y el 10% presenta signos proliferativos. La retinopatía diabética tiene en general un curso progresivo, aunque en sus primeras fases ciertas lesiones pueden remitir de forma espontánea. La retinopatía simple, de fondo o no proliferativa, consiste en la aparición de microaneurismas, pequeñas hemorragias intrarretinianas y exudados. Estas lesiones son excepcionales antes de los 5 años del diagnóstico de la DM tipo 1, mientras que se hallan en el 50% de los casos a los 10 años de antigüedad, en el 90% a los 15 y prácticamente en el 100% a los 20 años. En esta primera fase, la reducción de la agudeza visual puede ser moderada o nula, excepto cuando aparece edema de la mácula o los exudados y las hemorragias se sitúan en esta localización.

En la retinopatía diabética, los capilares presentan engrosamiento de la membrana basal, microaneurismas, degeneración de los pericitos, falta de perfusión y obstrucción. También hay aumento de la permeabilidad vascular, con escapes locales desde los microaneurismas o generalizados, que dan origen a los exudados. Puede aparecer edema retiniano, más común en el polo posterior, región de la mácula, que es también el sitio donde predominan los exudados. Si la retinopatía avanza, aparece obliteración de vasos con grandes parches de capilares acelulares que proceden de la oclusión de arteriolas terminales, aparición de nidos de microaneurismas y vasos tortuosos denominados anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA, intraretinal microvascular abnormalities). El exudado blanco y algodonoso es la expresión oftalmológica de la oclusión capilar reciente. También pueden observarse hemorragias de color rojo oscuro y dilataciones segmentarias. Cuando las IRMA, las dilataciones venosas, las hemorragias retinianas y los exudados algodonosos son intensos, la retinopatía no proliferativa se considera preproliferativa o grave. La aparición de neovasos en la superficie de la retina indica el estadio proliferativo. La velocidad de crecimiento de los neovasos es variable, con ciclos de progresión y regresión, que usualmente es incompleta; se producen adherencias al vítreo y se forma un citoesqueleto. La contracción del vítreo y las proliferaciones fibrovasculares producen desprendimiento por tracción de áreas de la retina. Este mismo mecanismo de tracción puede hacer aparecer hemorragias en el vítreo.

El mecanismo por el que se produce la lesión inicial sigue sin estar bien elucidado, aunque probablemente la implicación de la hiperglucemia se produce de la siguiente manera: aumenta la producción de polioles (sorbitol), se altera la autorregulación de la microcirculación y del flujo sanguíneo y se producen cambios reológicos y de la coagulación, los cuales contribuyen, junto a los cierres capilares, a la isquemia retiniana. En último término es esta isquemia de la retina la que produce la liberación de factores de crecimiento (factor de crecimiento similar a la insulina y otros) que conducen a la neoformación vascular. Entre las

causas que llevan a la pérdida de agudeza visual, la retinopatía proliferativa se considera la más importante en la DM 1, y el edema macular en la DM 2. La retinopatía tiende a ser más grave y prevalente en grupos de pacientes con glucemias elevadas, y el control óptimo de estas, sobre todo cuando su inicio es temprano en la evolución de la enfermedad, resulta claramente beneficioso. Además de la glucosa, se han sugerido otros factores de riesgo en la génesis de la retinopatía: hormonales (es más frecuente en los varones, y después de la pubertad y en el embarazo puede agravarse su curso), genéticos (los sujetos HLA-DR4 muestran una prevalencia superior) y la hipertensión arterial diastólica. En cambio, la miopía intensa y la hipertensión ocular actúan como protectores. El control de la retinopatía consiste en:

- a) Si se tiene experiencia en oftalmoscopia, práctica sistemática a los diabéticos en cada consulta, con remisión al oftalmólogo al menos una vez al año.
- b) Aumento de la vigilancia en situaciones de riesgo, como hipertensión arterial, proteinuria y embarazo.
- c) Si se carece de experiencia en el examen del fondo de ojo, remisión de los pacientes al oftalmólogo a partir de los 5 años del diagnóstico en la DM 1 e inmediatamente después en la DM 2.
- d) Control metabólico lo más estricto posible.
- e) Tratamiento de la hipertensión arterial asociada.
- f) Evitación de otros factores de riesgo, como el tabaquismo.

La fotocoagulación y la vitrectomía permiten mejorar claramente el pronóstico de la retinopatía diabética y reducir el riesgo de ceguera.

La fotocoagulación produce una desnaturalización proteica con efectos terapéuticos al obliterar neovasos y disminuir las hemorragias y la demanda de oxígeno, y llega a reducir la posibilidad de ceguera hasta en el 80% de los casos. La vitrectomía está indicada en hemorragias vítreas que no se reabsorben (con retina relativamente conservada) o cuando se producen tractos fibrosos que tienden al desprendimiento de retina. Se producen mejorías de la visión hasta en el 50% de los casos.

Si se produce la ceguera, esta debe ser también abordada por el médico clínico e integrada en un programa de rehabilitación para el paciente y su familia que incluya trabajadores sociales, psicólogos y monitores especializados en orientación y motricidad. En el tratamiento de la retinopatía diabética inicial o el edema de mácula o en la nefropatía incipiente se ha procedido a experiencias con ruboxistaurina que rompe las ligaduras de la glucación no enzimática.

Existen algunos tratamientos todavía en fase de experimentación dirigidos a promover la angiogénesis. Estos tratamientos se realizan por vía intraocular y periocular. Se asocian a complicaciones como hipertensión arterial, infarto de miocardio, trastornos lipídicos y trastornos oculares (descompensación corneal). Ello es debido a que estos fármacos, aunque usados sólo localmente en el ojo, tienen también un efecto sistémico.

## **Catarata**

Puede ser de tres tipos: metabólica, senil y secundaria. La catarata metabólica se presenta en pacientes diabéticos jóvenes y progresa rápidamente; la senil es

la más común en los pacientes diabéticos, y la secundaria está asociada a otras enfermedades.

La catarata se asocia a menudo con la diabetes; así, por ejemplo, su extracción quirúrgica es 4-6 veces más frecuente en la población diabética que en el resto. La extracción debe practicarse cuando se prevé que determinará una mejoría en la agudeza visual, es decir, en los pacientes que no presentan una retinopatía grave. La colocación de lentes intraoculares en sustitución del cristalino extraído ha mejorado claramente los resultados quirúrgicos obtenidos hace unos años. No se sabe con seguridad qué influencia tiene la extracción del cristalino sobre el curso de la retinopatía diabética.

## **Glaucoma**

La incidencia del glaucoma crónico simple es también más elevada en los diabéticos, y su evolución y tratamiento no difieren de los del resto de la población. El glaucoma secundario es consecuencia de la proliferación capilar sobre la superficie del iris (rubeosis iridis). Estos neovasos son frágiles, producen aumento del contenido proteico del humor acuoso y, cuando se rompen, causan hemorragias en la cámara anterior del ojo. El glaucoma secundario provoca intensos dolores frente a los cuales el tratamiento médico es muchas veces ineficaz y obliga a repetidas intervenciones.

## **Nefropatía diabética**

La DM es la tercera causa de insuficiencia renal avanzada. La nefropatía clínica ocurre en el 30%-40% de los casos de DM 1 y es más frecuente si la enfermedad comenzó antes de los 20 años. En la DM 2 su frecuencia varía entre el 5%-15%. Por razones no bien conocidas, sólo determinados pacientes están predispuestos a sufrir complicaciones renales, de modo que en estos la complicación aparece relativamente pronto en el curso de la diabetes y la prevalencia aumenta cada año a partir de los 10 años (prevalencia acumulada del 46% en los varones y del 32% en las mujeres) hasta alcanzar un máximo alrededor de los 25 años de evolución. El tiempo medio desde el diagnóstico de la DM hasta la proteinuria es de 17 años, aunque es extremadamente variable. En pacientes diagnosticados antes de los 10 años de edad, el desarrollo de la nefropatía es más lento, y después de los 40 años de evolución es poco frecuente que aparezca la complicación, de modo que no es raro ver pacientes con 60 años de diabetes libres de afección renal.

La historia evolutiva de la nefropatía diabética se divide en cuatro períodos:

1. Nefropatía diabética incipiente, caracterizada por microalbuminuria e hiperfiltración glomerular.
2. Nefropatía diabética clínica temprana, con macroproteinuria (superior a 500 mg/24 h) e hipertensión arterial.
3. Nefropatía diabética clínica avanzada, que agrega a todo lo anterior disminución del filtrado glomerular (depuración de creatinina por debajo de 50 mL/min).
4. Nefropatía diabética en etapa de insuficiencia renal avanzada, cuando el filtrado glomerular es inferior a 30 mL/min.

El paciente evoluciona hacia el síndrome urémico. En realidad, antes de la instauración de la nefropatía diabética propiamente dicha existe un largo período caracterizado por la excreción de albúmina entre 30 y 300 mg/24 h (20-200 mg/min), lo que se denomina microalbuminuria.

Una vez establecido el diagnóstico de nefropatía diabética clínica, la evolución hacia la insuficiencia renal es la regla, si bien la velocidad es variable. En esta progresión, el control de la hipertensión arterial y de las infecciones urinarias reviste extraordinaria importancia. El control de la presión arterial debe ser estricto, y la búsqueda de infecciones urinarias metódica, con cultivos de orina incluso en ausencia de síntomas.

La manifestación típica de la nefropatía diabética es la proteinuria, que al principio puede ser intermitente. La nefropatía diabética propiamente dicha se define por la presencia de proteinuria persistente, también denominada macroalbuminuria (superior a 500 mg/24 h de proteínas totales o 300 mg/24 h de albúmina). Para establecer la etiología diabética es necesario que el paciente tenga además retinopatía y no padezca insuficiencia cardíaca, otra enfermedad renal o una causa conocida de pérdida de proteínas en la orina (p. ej., infección urinaria).

En las fases iniciales, el control metabólico también es un condicionante de la evolución de la enfermedad, mientras que en estadios más avanzados su trascendencia es menor. Asimismo, en fases incipientes, la restricción proteica moderada contribuye a enlentecer la progresión (1 g/kg de peso y día de proteínas de alto valor biológico).

La vigilancia y el control estricto de individuos jóvenes o de edad media en fases iniciales de nefropatía diabética permiten retrasar la evolución hacia la insuficiencia renal, de modo que no es raro observar pacientes que durante 8 o más años mantienen la tasa de creatinina estable. Los pacientes con DM e insuficiencia renal avanzada tienen acceso actualmente a los programas de diálisis y trasplante en la mayoría de los países, y en algunos lugares constituye el 30% de los individuos en tratamiento sustitutivo.

Desde un punto de vista fisiopatológico pueden considerarse cuatro etapas en la historia natural de la enfermedad. La primera es la de hiperfiltración e hipertrofia, con aumento del flujo plasmático renal y microalbuminuria intermitente, que aparece después del ejercicio físico. La segunda etapa, entre 10 y 15 años de evolución de la DM, es la de nefropatía diabética incipiente. Se caracteriza porque el filtrado permanece elevado o se normaliza y la microalbuminuria se hace persistente. La tercera etapa, entre 15 y 20 años de evolución, corresponde a la nefropatía diabética clínica. Se caracteriza por albuminuria superior a 300 mg/24 h y disminución del filtrado glomerular, con posible evolución hacia síndrome nefrótico e hipertensión arterial y progreso hacia la insuficiencia renal avanzada. La cuarta etapa, entre 20 y 30 años de evolución de la DM, es la insuficiencia renal avanzada o terminal.

Los mecanismos patogénicos de la nefropatía diabética son varios:

- a) La glucosilación no enzimática de proteínas determina la formación de los productos finales de la glucosilación no enzimática (AGE), que pueden lesionar el riñón de diferentes formas (engrosamiento de la membrana basal, alteraciones de la permeabilidad).
- b) El sorbitol acumulado en la DM mal controlada puede contribuir a la lesión renal mediante alteración de la osmolalidad.

- c) Anormalidades bioquímicas de la matriz extracelular, con disminución de la síntesis de heparansulfato y de la carga negativa de la pared del capilar glomerular, responsables de alteraciones en la filtración.
- d) Glucotoxicidad directa sobre células endoteliales.
- e) Factores hemodinámicos, fundamentalmente el aumento del flujo y de la presión glomerular, que podrían contribuir al desarrollo de la glomerulosclerosis, y
- f) Alteración en el cotransporte sodio-litio o el intercambio sodiohidrógeno, mecanismos con probable base genética, lo que ayudaría a explicar por qué sólo una porción de los diabéticos desarrollan la nefropatía.

El tratamiento en las fases incipientes o de insuficiencia renal moderada se basa en las siguientes medidas:

- Control de la presión arterial, ya mencionado; los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los inhibidores de la renina actúan fundamentalmente por disminución de la presión intracapilar y se han utilizado con éxito para disminuir la proteinuria, incluso en pacientes no hipertensos.
- Disminución de la ingesta proteica a 0,6 g/kg de peso y día.
- Control estricto de la glucemia.
- Control de las infecciones urinarias, con evitación de los fármacos nefrotóxicos.

En la fase de insuficiencia renal avanzada se debe recurrir a la hemodiálisis, la diálisis peritoneal continua ambulatoria o el trasplante renal. Sin lugar a dudas, esta última modalidad es el tratamiento de elección y sus resultados, aunque algo menos brillantes que en pacientes no diabéticos, son muy satisfactorios, con un 65% de supervivencia del injerto a los 5 años.

#### *Prevención de la nefropatía*

La prevención primaria de la nefropatía diabética se debe hacer en todo paciente con DM 1 o DM 2. El primer paso es el diagnóstico temprano mediante la determinación de microalbuminuria en orina de 24 h. Si es superior a 30 mg/24 h en dos oportunidades se iniciará el tratamiento anteriormente explicado.

Se han demostrado varios factores de riesgo:

- Antigüedad de la diabetes (más de 10 años).
- Control metabólico habitual regular (HbA1c mayor o igual al 8%).
- Presión arterial normal-alta.
- Antecedentes familiares de hipertensión arterial.
- Tabaquismo
- Predisposición genética.

Si el paciente tiene dos de estos factores se debe iniciar tratamiento con enalapril o captopril, aunque sea normoalbuminúrico. Se ha demostrado que un polimorfismo del gen de la enzima convertidora de la angiotensina indica predisposición genética a la nefropatía diabética, por lo que en el futuro inmediato se podrá hacer el diagnóstico genético del paciente y abordar un tratamiento dual con enalapril y losartán para enlentecer la evolución de la nefropatía diabética a etapas posteriores.

### **Neuropatía diabética**

Las alteraciones anatomopatológicas descritas en todas las estructuras (corteza, médula espinal, troncos periféricos) del sistema nervioso de los pacientes con diabetes son múltiples. El mecanismo patogénico no está totalmente aclarado, pero muchas experiencias apoyan la idea de que la hiperglucemia per se es la principal responsable, aunque existan otros factores implicados. La afección del sistema nervioso por la diabetes ocasiona cambios histopatológicos, bioquímicos, funcionales y clínicos muy diferentes, de modo que en realidad debería hablarse de neuropatías diabéticas. Histopatológicamente, las lesiones más comunes son degeneración y pérdidas axonales, desmielinización segmentaria, cambios en las células de Schwann, en las células perineurales y en los vasos endoneurales, alteraciones en los nódulos de Ranvier, atrofia axonal distal y, en las formas crónicas, regeneración en forma de brotes. Entre las alteraciones producidas por la hiperglucemia las más importantes en la etiopatogenia de la neuropatía son:

#### Teoría del sorbitol

En los nervios periféricos de pacientes diabéticos existen concentraciones de sorbitol 2-10 veces superiores a las normales; se postula que, al igual que ocurre en otros tejidos como el cristalino, el exceso de glucosa que no puede metabolizarse por la vía de la glucosa-6-fosfato escoge la vía del sorbitol, que no requiere insulina.

Este aumento del sorbitol intracelular se acompaña de una disminución del mioinositol intracelular, debido a la inhibición de su captación causada por la hiperglucemia y, probablemente, por el mismo aumento de la concentración de sorbitol. La disminución del mioinositol altera la actividad de la bomba Na+K+ATPasa, que es probablemente la responsable de los fallos estructurales y funcionales del nervio.

#### Teoría de la glucación no enzimática

Este mecanismo puede contribuir mediante la formación de AGE, los cuales son objeto de ataque por los macrófagos, lo que ocasiona desmielinización segmentaria.

#### Teoría del metabolismo de la carnitina

La administración de acetyl-L-carnitina a ratas diabéticas normaliza la bomba Na+K+ATPasa, la actividad proteín-cinasa y la velocidad de conducción motora del nervio, lo que sugiere que una alteración en el metabolismo de la carnitina podría desempeñar algún papel en la neuropatía diabética.

En la valoración del estado funcional de un nervio pueden aplicarse distintos criterios: la presencia de signos o síntomas, el estudio de técnicas electrofisiológicas, la percepción vibratoria y la discriminación térmica.

#### *Neuropatía sensitiva*

Constituye la forma más común, aunque su prevalencia es muy variable según los criterios diagnósticos que se utilicen, y pueden llegar al 65% a los 25 años de evolución de la DM. El término se debería reservar para los casos sintomáticos, ya que el hallazgo aislado de algunos signos (abolición de reflejos aquileos, disminución de la sensibilidad vibratoria, retraso en la conducción nerviosa) es extremadamente frecuente. No obstante, algunos hallazgos, como la sensibilidad vibratoria disminuida, constituyen un importante factor de riesgo

para úlceras en los pies, aunque no se acompañen de signos clínicos. La neuropatía sensitiva suele ser simétrica e insidiosa y afectar a las extremidades inferiores, con una distribución denominada «en calcetín». Los síntomas son parestesias, calambres, dolor y sensación urente en los pies. El dolor es en ocasiones muy intenso, predomina por la noche y se acompaña de hiperestesia, hasta el punto de que el paciente no tolera el roce de las sábanas o el pijama. La pérdida de sensibilidad es responsable de las úlceras neuropáticas que se presentan en los puntos de apoyo del pie (mal perforante plantar), así como de la artropatía neuropática (articulación de Charcot), que afecta preferentemente a las articulaciones de los dedos de los pies y, con menos frecuencia, a las rodillas y las caderas.

### *Mononeuropatía*

Consiste en la afección aislada de algún par craneal (se ha descrito la del III, IV, VI y VII) o de un nervio periférico (mediano, radial, cubital, peroneo, ciático, intercostales y frénico). Por lo general, las lesiones son unilaterales, aunque en casos excepcionales pueden ser simétricas. Su pronóstico suele ser bueno y al cabo de varios meses se recuperan, a veces de forma parcial. Suelen estar causadas por lesiones vasculares focales en los vasa nervorum.

### *Amiotrofia diabética*

Se caracteriza por un déficit motor asimétrico del psoas y del cuádriceps, en ocasiones asociado con dolor muy intenso, atrofia muscular y fasciculaciones. El cuadro se desencadena a veces en coincidencia con mejorías importantes en el control metabólico (p. ej., después de iniciar el tratamiento con insulina en la DM tipo 2). De forma similar a la mononeuropatía, tiende a la curación en 6-12 meses, sobre todo si se mantiene el buen control, aunque en ocasiones sigue un curso totalmente autónomo y ajeno al control metabólico. con dolor que aumenta por la noche. Puede acompañarse de atrofia de la región tenar y de los músculos intrínsecos de la mano.

La tendosinovitis flexora o «dedo en gatillo», en la tercera parte de los casos se produce en diabéticos adultos, con predominio en las mujeres y en la mano derecha.

La capsulitis del hombro se produce por engrosamiento de la cápsula articular y adherencia de la cabeza del húmero; causa una notable disminución de los movimientos del hombro y puede resolverse después de semanas o meses, con cambios residuales atróficos que involucran al hombro y la mano, y terminar en el denominado «hombro congelado».

## **Complicaciones macroangiopáticas**

### **Aterosclerosis y macroangiopatía diabética**

La enfermedad de los grandes vasos (coronarios, cerebrovasculares y periféricos) de los pacientes diabéticos es, de hecho, una forma de aterosclerosis, aunque de presentación más frecuente y progresión más rápida que en la población general. No obstante, la alteración metabólica confiere a la aterosclerosis de los diabéticos algunas características diferenciales, que justifican el término de «macroangiopatía diabética» como algo específico. Algunas de estas características, distintivas de la macroangiopatía diabética,

son: a) engrosamiento hialino de la íntima; b) engrosamiento de la pared; c) estrechamiento de la luz arterial; d) menor grosor de la túnica media, y e) cambios bioquímicos diferentes de la aterosclerosis.

La participación patogénica de la diabetes en la arteriosclerosis estriba fundamentalmente en los siguientes aspectos:

- Alteración biológica de la pared arterial con engrosamiento de la túnica media.
- Anormalidades de la coagulación.
- Nefropatía asociada.
- Anomalías en los lípidos y lipoproteínas.
- Hipertensión arterial, aunque de hecho estas dos últimas pueden también corresponder a otras causas distintas de la diabetes.

Las alteraciones son más comunes en las arterias coronarias, carótidas, tibiales anterior y posterior y peronea.

La cardiopatía isquémica comienza a ser un riesgo significativo para los pacientes con DM 1 a partir de los 30 años de edad, al igual que para la DM 2. En el primer caso, no obstante, la enfermedad vascular puede considerarse secundaria a la alteración metabólica, mientras que en el segundo se trata de alteraciones asociadas; la primera puede preceder a la aparición de la segunda. Los accidentes vasculares cerebrales también son más frecuentes en diabéticos, si bien la asociación es menos evidente; han de estar presentes otros factores, tales como la hipertensión arterial.

La macroangiopatía es la causa principal de muerte en los diabéticos. Así, el infarto agudo de miocardio constituye el 2,5% de las causas de muerte en los pacientes menores de 24 años; el 15% entre los 25 y 34 años, y el 39% entre 35 y 44 años de edad. La isquemia y los infartos de miocardio en diabéticos pueden ser indoloros, probablemente por disfunción autónoma. Además, los infartos se asocian con más complicaciones en los diabéticos que en la población general, la mortalidad es más elevada y tienen peor pronóstico a largo plazo, con mayor frecuencia de reinfartos. La intervención quirúrgica sobre las arterias coronarias se acompaña también de mayor morbimortalidad, aunque el hecho de ser diabético no debe descalificar en absoluto al paciente para ser operado.

La enfermedad vascular periférica en diabéticos tiene predilección por las arterias tibial y peronea, entre la rodilla y el tobillo, de modo que las arterias del pie pueden estar menos comprometidas. La forma de presentación puede ser como claudicación intermitente, trastornos tróficos, úlceras o gangrena. La gangrena del pie es 70 veces más frecuente en los pacientes diabéticos que en la población general y es la principal responsable de las amputaciones

Para la prevención de las lesiones en los pies, las normas mínimas que el médico debe practicar son:

- a) Identificar el pie de riesgo mediante la determinación de la sensibilidad vibratoria, térmica y táctil (la pérdida de sensibilidad es un factor de elevado riesgo para las amputaciones).
- b) Estudiar los puntos de apoyo mediante el registro plantar para prevenir las úlceras.
- c) Tratar la úlcera de forma adecuada lo más inicialmente que se pueda.
- d) Siempre que sea posible, plantear el problema desde una perspectiva multidisciplinaria, con ayuda del podólogo, el cirujano vascular, el educador sanitario y el asistente social.



El abordaje terapéutico de la aterosclerosis en diabéticos no difiere del de la población general. Los antiagregantes plaquetarios, los antagonistas de la síntesis del tromboxano y los bloqueadores del calcio se utilizan en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica. La estrategia quirúrgica es similar a la de los no diabéticos, pero se debe prestar especial atención a las infecciones y a la neuropatía. La reconstrucción arterial y la angioplastia pueden brindar buenos resultados, mientras que la simpatectomía se considera inefectiva.

### **Pie diabético**

El pie diabético es una complicación crónica frecuente, con un alto coste sanitario por las hospitalizaciones prolongadas y por el largo período de rehabilitación. Se estima que el 5% de la población diabética desarrollará una lesión de pie diabético y el riesgo acumulativo a lo largo de su vida puede llegar al 25% y entre el 5%-15% requerirá una amputación.

Dadas estas premisas, es importante la prevención de las lesiones del pie en el paciente con diabetes.

Se aconsejan las siguientes acciones:

- Examen multidisciplinario del pie normal y del patológico para diagnosticar el pie de riesgo.
- Control de la DM y prevención de las complicaciones de la enfermedad.
- Evitar los factores de riesgo de la aterosclerosis.
- Estudio temprano de la afección neuropática.
- Examen de las presiones de apoyo en reposo y en la marcha, para determinar las zonas de riesgo.
- Corrección de las alteraciones del apoyo del pie con ortesis y zapatos adecuados.
- Tratamiento precoz e integral de cualquier anomalía presente.

El examen cuidadoso de los pies del paciente con DM forma parte del examen clínico mínimo que se debe hacer en cada consulta.

En la patogenia del pie diabético se presentan como factores principales la vasculopatía y la neuropatía junto al mal control metabólico.

A ello se agregan factores ortopédicos e infecciosos. Un traumatismo externo o interno por subluxación de la cabeza de los metatarsianos que presionan de dentro hacia fuera produce una hiperqueratosis en la planta del pie o una ampolla. Ambas pueden ulcerarse y posteriormente infectarse, con posible evolución hacia gangrena y consiguiente amputación. El tratamiento estará dirigido a prevenir y, si la lesión está presente, se indicarán antibióticos a dosis altas, como si se tratara de un cuadro séptico, para detener la evolución hacia etapas ulteriores. Existen diferentes categorías en las que se clasifica el pie diabético; a la clasificación usada hay que agregar el estado circulatorio del pie, con establecimiento del índice isquémico. En toda lesión del pie se debe medir el flujo sanguíneo para determinar el pronóstico de la lesión y de la supervivencia del paciente.

Para clasificar la alteración vascular resulta útil la siguiente adaptación de la clasificación de la OMS:

- Grado 0: Pie normal.
- Grado 1: Pie asintomático, pero se demuestra lesión con estudios especiales (isótopos, eco-Doppler de esfuerzo, oximetría).
- Grado 2: paciente con claudicación intermitente.
- Grado 3: dolor de reposo de origen isquémico.
- Grado 4: necrosis o gangrena.

En orden decreciente de frecuencia, la localización anatómica de las lesiones ateroscleróticas de las arterias de miembros inferiores es: femoral, territorio aortoiliaco, tibial y peronea y femoropoplítea.

#### *Cuadro clínico*

Para el diagnóstico de la isquemia, conserva su valor la realización de una anamnesis detallada y un buen examen físico. El paciente puede presentarse con claudicación intermitente o con dolor de reposo. En estas circunstancias es importante el estudio mediante ecografía Doppler de las extremidades inferiores. Un índice tobillo/brazo superior a 0,5 indica que ese dolor no es debido a isquemia. Si el índice tobillo/brazo es menor de 0,5 significa que el paciente tiene un alto riesgo de amputación y que la lesión no cura, o una menor supervivencia. Si se considera que la aterosclerosis es una enfermedad generalizada se deben controlar otras áreas del árbol circulatorio, ya que es frecuente que estos pacientes se compliquen con un infarto de miocardio o con un accidente cerebrovascular. Dentro del examen físico, ocupan un lugar fundamental la palpación de los pulsos y la existencia de soplos. Estos últimos raramente se analizan y, de acuerdo con nuestra experiencia, pueden aportar elementos para el diagnóstico temprano de vasculopatía periférica. En la gran mayoría de los pacientes, el diagnóstico y el plan terapéutico se deciden con el interrogatorio, la inspección y la palpación. Si la terapéutica es quirúrgica, la arteriografía confirmará su factibilidad. En algunos casos, la determinación de la magnitud de la isquemia con técnicas no invasivas permite precisar el diagnóstico e instituir el tratamiento adecuado.

El mejor tratamiento es la prevención, con evitación de los factores de riesgo de la arteriosclerosis, especialmente el tabaquismo, observación de los cuidados adecuados de los pies e indicar algún tipo de actividad física, como andar, correr o practicar algún tipo de deporte aeróbico. En la etapa de claudicación intermitente se aconsejan los ejercicios físicos y la supresión de los factores de riesgo. Cuando existe dolor de reposo se debe plantear la posibilidad de hospitalización: se cuidarán con suma atención los puntos de presión, especialmente en el talón, y se tratará de modificar la posición del paciente varias veces al día. Los vasodilatadores no han resultado efectivos. Existen varias experiencias con antiagregantes plaquetarios con resultados contradictorios; algunos antiagregantes, como el clopidogrel, pueden disminuir las complicaciones en otros territorios vasculares. Cuando el paciente no mejora y evoluciona a etapas avanzadas se debe plantear siempre la posibilidad de intervención quirúrgica arterial directa. En cuanto a las amputaciones, las debe decidir el equipo multidisciplinario con un enfoque lo más conservador posible sin poner en peligro la vida del paciente y pensando en la rehabilitación.

El factor ortopédico está relacionado con las alteraciones de los puntos de apoyo del pie. El hallux valgus, el pie plano y el pie varo y otras alteraciones del pie son muy frecuentes, especialmente en las personas de edad. Además, en los

diabéticos se deben considerar las alteraciones de las fuerzas verticales que se ocasionan por la neuropatía y la consiguiente atrofia de los músculos interóseos. La prevalencia de las alteraciones ortopédicas clínicas en la experiencia de Zavala fue: dedos en garra, 71,2%; hallux valgus, 53,4%; pie plano valgo, 30,1%; pie cavo pronado, 23,3%; alineación de la pierna alterada, 12,3%; pie plano anterior, 8,2%; pie plano, 8,2%, y clinodactilia, 6,8%.

Sistemáticamente se debe realizar una radiografía de los pies, incluso en pacientes con pies sanos, para detectar desde el inicio las alteraciones de los ejes. La radiografía debe ser de ambos pies, por la gran frecuencia de que se encuentre afectado el pie sano: de frente y perfil con apoyo y una radiografía en proyección oblicua adecuada para visualizar la articulación subastragalina. El foco debe centrarse en las articulaciones metatarsofalángicas.

En las radiografías se deben analizar los siguientes elementos:

- a) Alineación, para lo que se observarán las líneas del pie y la pierna y la relación normal de las mismas.
- b) Estudio de las densidades óseas.
- c) Análisis de todas las articulaciones de los dedos del pie, el metatarso y el tarso.
- d) Estudio de los tejidos blandos.

El factor infeccioso es importante y marca el pronóstico. Los gérmenes presentes más frecuentes son: *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp. y estreptococos. En general, cuando los pacientes son ambulatorios, con lesiones recientes, los gérmenes más comunes son el estafilococo y el estreptococo, pero en casos de larga evolución o en casos de enfermos internados es más frecuente observar gérmenes gramnegativos o infecciones mixtas.

El tratamiento debe ser individualizado y de acuerdo a diferentes factores como tipo de lesión, profundidad, extensión, evolución, origen, presencia de isquemia o trastornos neurológicos, estado general del paciente, cuadro séptico general y la combinación de alguno de ellos.

---

#### *Niveles de intervención del Médico Familiar en la Diabetes mellitus*

---

Tal parece que la DM2 continúa ganando la batalla dado que su incidencia y prevalencia continúan en aumento, por lo que una vez establecido el diagnóstico hay que establecer medidas preventivas para evitar la aparición de complicaciones o enlentecer la progresión hacia las mismas, lo cual se logra a través de su identificación y manejo tempranos, que incluye medidas como el control de la glucemia, alcanzar objetivos terapéuticos sobre la presión arterial y los lípidos en sangre, así como acciones preventivas como el uso de antiagregantes plaquetarios, cuidado de pies, vacunación y tamizaje de complicaciones crónicas. La implementación de estas acciones ha demostrado ser eficaz en la prevención de muerte o incapacidad prematura por diabetes.<sup>3</sup> Jiménez y colaboradores<sup>3</sup> realizaron un estudio en 46,277 individuos con DM2 de 20 años de edad o más, estudiando las acciones para el control y la prevención de complicaciones asociadas con diabetes; encontraron que la revisión de pies se realizaba en 14.6% de los casos, revisión oftalmológica 8.6%

y función renal 9.1%. La prescripción de aspirina se hizo en 4.9% de los pacientes y el porcentaje de personas de 60 años o más que refirieron haber recibido la vacuna de neumococo (58.3%), toxoide tetánico (76.6%) e influenza (66.6%) fue menor a lo esperado, en particular para la vacuna de neumococo. Los autores del estudio compararon entre zonas urbanas y rurales, la revisión de pies (15.4 y 10.9%, respectivamente), revisión oftalmológica (8.9 y 6.7%, respectivamente) y evaluación de función renal (5.1 y 3.9%, respectivamente) siendo realizadas con mayor frecuencia en zonas urbanas. Por el contrario, el porcentaje de vacunación fue mayor en residentes de zonas rurales: neumococo 66 frente a 57%, toxoide tetánico 82.2 frente a 75.5%, e influenza 76.2 frente a 64.7%, respectivamente. También estudiaron las complicaciones presentadas por su población, 13.9% refirieron un daño en la retina, 6.6% pérdida de la vista y 2% amputaciones, siendo que un mayor porcentaje de los pacientes que las presentaban acudían a consultorios particulares dependientes de farmacias para recibir atención médica.<sup>3</sup>

Dentro del plan de acción para combatir esta enfermedad y derivado del panorama tan complejo por los aspectos antes mencionados, se dio pie para que en el Sistema Nacional de Salud de México fuera prioritario el establecimiento de programas enfocados al cuidado del paciente diabético con una planeación individualizada de acuerdo con las necesidades de cada centro de atención primaria, con énfasis en el establecimiento de las metas de tratamiento, el manejo no farmacológico, el tratamiento farmacológico, la educación del paciente, el automonitoreo y la vigilancia de complicaciones, actividades incluidas en el Módulo Integral de Diabetes por Etapas (MIDE) que ejerce su área de acción sobre los pacientes con DM que son referidos de los médicos de consulta externa en las Clínicas de Medicina Familiar.

Es importante enfatizar sobre la definición más amplia de prevención, que es la formulada por la Canadian Task Force on Periodic Health Examination (1979): “Cualquier medida que permita reducir la probabilidad de aparición de una afección o enfermedad, o bien interrumpir o aminorar su progresión”. Se trata, pues, no sólo de evitar la ocurrencia de la enfermedad o afección, que es lo que clásicamente se ha entendido como prevención sino también de, una vez aparecida la enfermedad, detener su curso hasta conseguir la curación o, en caso de imposibilidad, retardar su progresión el máximo posible.

En 1953, dos médicos norteamericanos, Hugh Rodman Leavell y E. Gurney Clark editaron un libro llamado *Textbook of Preventive Medicine*, el cual se fundamenta en la conceptualización de que toda enfermedad, en los seres humanos, es resultado de un proceso dinámico que sigue un curso más o menos característico, derivado de eventos que ocurren tanto en el ambiente como en los individuos afectados por agentes específicos de enfermedad, y que puede identificarse desde su más temprano comienzo hasta que el sujeto alcanza nuevamente un estado de recuperación (o equilibrio), o sufre un daño permanente, se vuelve crónico o muere.

Mediante esta perspectiva ambos autores desean establecer que no se identifique al proceso de salud-enfermedad como algo estático, sino que evoluciona siguiendo un proceso que denominaron “historia natural de la enfermedad” y que se debe ligar a los ejes axiales de la práctica del médico familiar que comprenden la integralidad, continuidad en la atención y enfoque de riesgo. Es entonces que se confirma que la Medicina con un efectivo enfoque preventivo requiere de la interrupción de dicho proceso tan tempranamente como

sea posible, y para ello la epidemiología provee la base de conocimiento necesario para identificar y analizar la cadena de causas y efectos, así como la calidad de las interacciones entre los huéspedes individuales (o las colectividades), los agentes y el papel que juega el ambiente en el que tales reacciones se producen.

Leavell y Clark distinguieron tres períodos más o menos bien definidos en la historia natural de la enfermedad: prepatogénico, patogénico y de resultados y establecieron conjuntos de intervenciones que pueden cambiar (o evitar) los desenlaces posibles, a los que denominaron niveles de prevención que se llevan a cabo en cada uno de estos períodos.

El período prepatogénico o de susceptibilidad se caracteriza porque están presentes los factores que favorecen o determinan el desarrollo de la enfermedad. Estos factores pueden ser ambientales (agentes de naturaleza infecciosa, física, química), conductuales (consumo excesivo de grasas o carbohidratos, tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, uso de drogas ilegales) o endógenos (sexo, edad, predisposición familiar). En algunos casos los factores son de origen mixto (obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia) ya que en su eclosión influyen los factores ambientales y conductuales actuando sobre una predisposición endógena de origen genético, tal es el caso de los que influyen en la aparición de la DM. Se parte de que existen factores de riesgo que son susceptibles de modificarse (evitar su aparición si son considerados de riesgo o aumentar su expresión si son protectores) y a este nivel actúa la prevención primaria; es decir, ésta tiene por objeto disminuir la probabilidad de ocurrencia de las afecciones y enfermedades. Desde un punto de vista epidemiológico pretende reducir su incidencia.

Al periodo anterior le sigue el llamado patogénico, el cual tiene dos estadios: el estadio presintomático y el de enfermedad clínica. En el estadio clínico los cambios en los órganos y tejidos son ya suficientemente importantes como para que aparezcan signos y síntomas de la enfermedad en el paciente. En este nivel, es decir cuando ya se ha hecho el diagnóstico adecuado de DM en el paciente, lo que se pretende es detener los efectos nocivos que condiciona la enfermedad en el paciente y por tanto evitar la aparición de complicaciones. A este nivel se lleva a cabo la prevención secundaria que actúa sólo cuando la primaria no ha existido o si ha existido pero ha fracasado. Una vez se han producido y han actuado los estímulos productores de la enfermedad, que la literatura ya ha identificado específicamente en cuanto a la DM, la única posibilidad preventiva es la interrupción de su progresión mediante el tratamiento precoz y oportuno.

El último período de la historia natural de la enfermedad refleja el resultado del proceso: muerte, incapacidad, estado crónico o recuperación de la salud, ésta última no puede lograrse una vez establecida la DM en tanto conceptualmente se identifica como una enfermedad crónico degenerativa, es decir incurable.

Entonces, cuando las lesiones patológicas son irreversibles y la enfermedad está bien establecida y ha pasado a la cronicidad, hayan aparecido o no secuelas (limitación funcional somática o psíquica) interviene la prevención terciaria. Su objetivo es retrasar el curso de la enfermedad y atenuar las incapacidades cuando existan. Cualquier medida que evite la progresión de la enfermedad hacia la invalidez y mejore las funciones residuales en el caso de invalideces ya establecidas se considera como prevención terciaria. A este nivel pertenecen las acciones realizadas en el MIDE. En todos estos casos la rehabilitación y reinserción social del enfermo con objeto de que se pueda valer y cuidar por sí

solo y se pueda integrar a su vida normal en la sociedad son fundamentales, además de disminuir los costos a nivel institucional destinados a la atención de las complicaciones de la DM que en nuestro país y a nivel mundial se han considerado significativas.

Con base en estos conceptos, hoy en día gran parte de la atención al paciente diabético se centra en la prevención de las complicaciones crónicas de la DM, por un lado, a causa de la elevada morbimortalidad ocasionada por las mismas y, por otro, por las evidencias existentes de que su detección y abordaje precoz enlentecen su progresión.

El pronóstico funcional del paciente diabético depende en gran medida del control estricto de la glucemia, desde el diagnóstico mismo de la enfermedad, la detección y el tratamiento oportuno de las complicaciones tardías. No se puede llevar a cabo ninguna estrategia preventiva eficaz si no se conoce el tipo y frecuencia de las complicaciones de la diabetes mellitus y su periodo de latencia, definido como el intervalo entre el inicio de la enfermedad y la complicación; se ha observado que muchos pacientes se diagnostican como diabéticos hasta el momento de detectarse alguna complicación tardía.

Existen varios métodos para evaluar las complicaciones tardías en esta enfermedad, destacando la tasa de prevalencia en el corto plazo (un año del diagnóstico) o en el largo plazo (cinco, 10, 15 y 20 años). Otro indicador de utilidad es la prevalencia por años de evolución.

El papel que desempeña el médico familiar en la prevención de éstas es fundamental, ya que si se logra un control eficiente de la glucemia el impacto será determinante en la intensidad de las complicaciones y el tiempo que transcurra para aparecer cada una.

Como base teórica, los médicos de primer contacto contamos con el referente otorgado por la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010 Para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus donde se establecen las metas del tratamiento citadas en el Cuadro 1. Estas metas serán objeto de vigilancia médica de manera periódica.

---

#### *Módulos MIDE*

---

A partir de otros modelos de atención integral de la DM en el primer nivel de atención a la salud se ha justificado la implementación de módulos o espacios específicamente destinados a la atención de los pacientes diabéticos, en tanto la aplicación de medidas de prevención terciaria permiten evitar la discapacidad de estos enfermos.

En 2007 se presentó el proyecto para incluir, en todas las clínicas de primer nivel de atención del ISSSTE, el módulo MIDE que había mostrado resultados favorecedores como programa piloto en la clínica Hospital de Pachuca. Dicho proyecto convocó reunir equipos multidisciplinarios de las clínicas del ISSSTE de todo el país, (médico y personal de Enfermería, Trabajo Social, Odontología, Psicología y Nutrición), los cuales fueron capacitados como educadores en Diabetes con la finalidad de poder brindar un cuidado integral de los derechohabientes, en torno al modelo de atención para el primer nivel de

atención, demostrando la importancia de la educación de los pacientes para reforzar las indicaciones médicas y ayudar a enfrentar los conflictos psicológicos y sociales que produce la diabetes.<sup>7</sup>

Uno de los ejes de la propuesta metodológica del MIDE constituye el incidir en la aceptación y adjudicación de la responsabilidad del paciente en el control de la enfermedad y en su participación en el proceso del manejo de la misma; es decir, es un modelo donde el paciente participa activamente en los procesos de prevención y control (término hoy en día denominado “empoderamiento”), lo cual ha demostrado resultados más satisfactorios que aquellos en los que el paciente asume una actitud pasiva. El objetivo entonces, es capacitar al individuo a enfrentar asertivamente aquellas situaciones que exigen la toma de decisiones en torno a su salud.<sup>8</sup> El resto de los objetivos de la implementación del MIDE incluyen los citados en el Cuadro 2, siendo el principal mejorar la calidad de la atención de las personas con Diabetes en el ISSSTE en las unidades de primer nivel de atención, y reducir la aparición de las complicaciones agudas y crónicas a través de un modelo de atención sistematizado, además con ello contribuir a la disminución de los costos de atención que la DM representa para las familias y la institución. Existen otras metas a mediano y largo plazo que incluyen reducir la morbilidad y la mortalidad por diabetes en el ISSSTE y reducir la hospitalización por diabetes.

Cuadro 1. Metas del tratamiento del paciente diabético.<sup>9</sup>

<i>Parámetro</i>	<i>Meta</i>
<i>Glucemia en ayuno (mg/dL)</i>	70-130
<i>Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dL)</i>	<140
<i>Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%)*</i>	<7
<i>Colesterol total (mg/dL)</i>	<200
<i>Colesterol LDL (mg/dL)</i>	<100
<i>Triglicéridos en ayuno (mg/dL)</i>	<150
<i>Colesterol HDL (mg/dL) hombres</i>	>40
<i>Colesterol HDL (mg/dL) mujeres</i>	>50
<i>Microalbuminuria (mg/día)</i>	<30
<i>Presión arterial (mmHg)</i>	<130/80
<i>Índice de masa corporal</i>	<24.9
<i>Circunferencia abdominal (cm) hombres</i>	<90
<i>Circunferencia abdominal (cm) mujeres</i>	<80

\* En los casos en que sea posible efectuar esta prueba.

Es necesario un control estricto de la presión arterial para reducir el riesgo de daño renal. Si el paciente fuma una meta adicional es dejar de fumar.

La Clínica de Medicina Familiar “Dr. Ignacio Chávez” se encuentra ubicada en Calle Oriental No. 10 de la Colonia Alianza Popular Revolucionaria. Inicia labores el 10 de septiembre de 1979 siendo inaugurada oficialmente el 1° de Octubre del mismo año. Depende directamente la Delegación Regional Zona Sur. En dicha unidad se inicia con la infraestructura y equipo necesario y conforme a las necesidades se fueron implementando y ampliando en espacio, hasta que en mayo del 2010 se logró contar con equipo necesario para la toma de HbA1c con

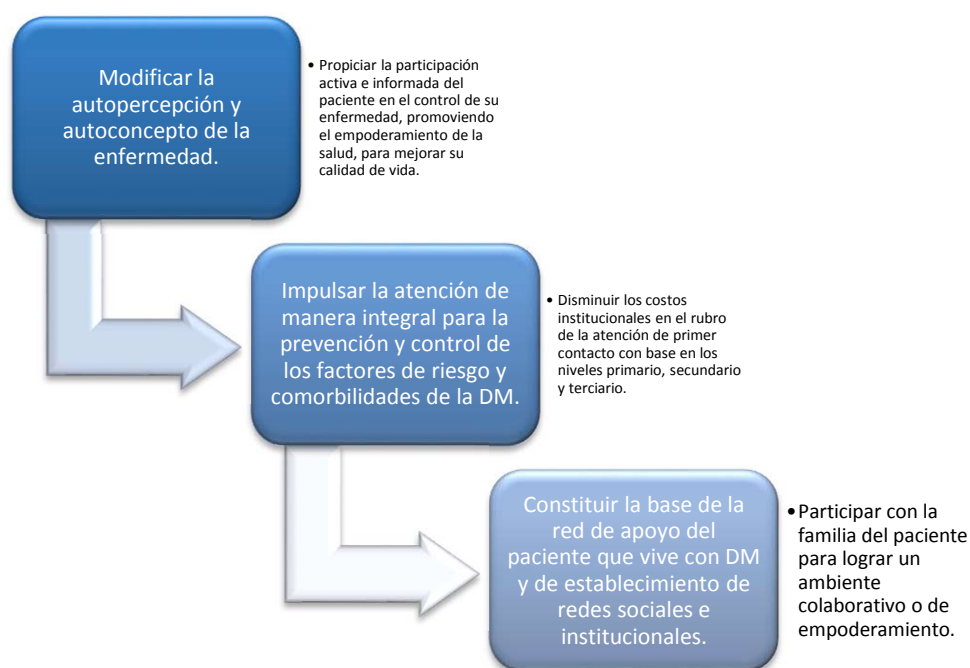
el objetivo de conocer los resultados inmediatos del control glucémico del paciente.

El MIDE correspondiente a la CMF se estructura de la siguiente manera:

- El Médico Familiar capacitado para la atención del MIDE es el responsable directo de la atención médica a través de la consulta. El personal de Enfermería, Trabajo Social, Psicología y Nutrición, en coordinación con el médico son corresponsales de otorgar los servicios en forma oportuna y profesional.
- La capacitación del personal se lleva a cabo de manera sistemática y permanente, orientada a mejorar la calidad técnica y humana.
- Se requiere de los insumos básicos en cuanto a equipamiento, medicamentos, etcétera.
- La atención médica se subdivide en:
  - Consulta médica de primera vez y subsecuente.
  - Consulta médica a población derechohabiente y población abierta (planificación familiar y medicina preventiva). Ver Anexo 1.
- La operación de los servicios de apoya en el sistema de referencia y contrarreferencia de pacientes, los cuales deben ser del conocimiento del personal de salud para su adecuado cumplimiento.
- El otorgamiento de la consulta médica se otorga en el turno matutino, a través de citas programadas de manera presencial conforme a la disponibilidad de citas y al procedimiento establecido de manera interna. Se da prioridad en la atención médica a pacientes menores de 65 años con difícil control metabólico.
- Organización complementaria de grupos de educación continua, integrando al menos 3 cursos al año de educación para la salud y capacitando un promedio de 150 derechohabientes.
- Las metas planteadas incluyen:
  - Atención de 150 derechohabientes al mes y 1,800 al año.
  - 60% de los pacientes deben lograr niveles de HbA1c por debajo de 7% y 95% con cifras tensionales menores de 130/80 mmHg, así como las cifras establecidas por la NOM-015-SSA2-2010 del perfil de lípidos.



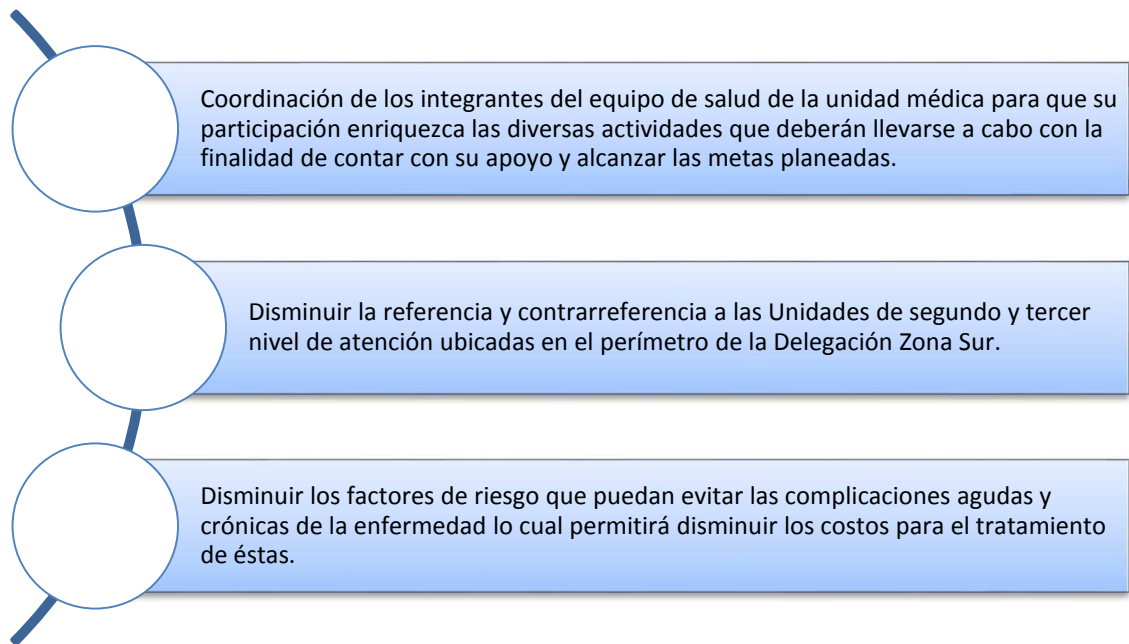
Cuadro 2. Objetivos específicos del MIDE



Mediante la implementación de estrategias (Cuadro 3) se pretende el logro de los objetivos antes mencionado mediante acciones concretas de prevención, promoción y protección específica a la salud, sensibilizando al equipo de salud y a la población derechohabiente para el mejoramiento de su calidad de vida y alargar su esperanza de vida mediante el cuidado y atención de su enfermedad. Es así que las actividades que se realizan en el MIDE se categorizan en:

- Asistencia Médica:** Se realizan entrevistas para documentar en el Expediente Clínico (de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana correspondiente) y exploración física de los pacientes.
- Educación para la salud:** Se aborda mediante entrevistas informativas, pláticas y entrevistas educativas, formación de grupos y capacitación a los mismos.
- Enseñanza:** Asistencia a sesiones clínicas, participación en cursos, talleres y seminarios, así como organización de sesiones que se imparten al personal de salud que labora en la CMF "Dr. Ignacio Chávez".
- Investigación:** Comprende la participación en la realización de diagnósticos de salud, diagnósticos situaciones de investigación e investigaciones desarrolladas por personal de la unidad incluyendo a médicos especialistas en formación (Residentes de Medicina Familiar), de acuerdo a la problemática del paciente que vive con diabetes.
- Administración:** Se realizan distintos documentos como programas operativos, cronogramas de pláticas de educación para la salud, historias clínicas diabetológicas, notas en el expediente clínico, revisión de instrumentos de control; además de tareas como participación en programas prioritarios, juntas, reuniones, acuerdos con autoridades, coordinación intra y extrainstitucional, elaboración de informes y programación a pacientes.

### Cuadro 3. Estrategias del MIDE



## **Planteamiento del problema**

Los modelos de atención multidisciplinarios que implementan la educación en diabetes y que involucran al paciente en conductas de autocuidado han sido instaurados y evaluados en varias partes del mundo con resultados variables; sin embargo, las conclusiones convergen en el sentido del beneficio que resulta de la adherencia terapéutica a medidas farmacológicas y no farmacológicas a largo plazo. El ISSSTE opera los módulos MIDE que, a nivel nacional, han mostrado mejoría del control metabólico al evaluar metas de control.

De este hecho parte nuestro interés por conocer si desde su establecimiento en la CMF “Dr. Ignacio Chávez” del ISSSTE el MIDE ha representado un impacto positivo en la modificación del curso o historia natural de la DM en los pacientes que ahí se atienden.

## **Justificación**

Una vez establecido lo anterior, los autores de esta investigación deseamos conocer la efectividad que tiene el MIDE de dicha unidad de salud sobre el grado de control metabólico del paciente acude al MIDE de la CMF “Dr. Ignacio Chávez” así como el manejo de las complicaciones en función de su identificación temprana e instauración de tratamiento oportuno con el fin de detener su progresión, todo ello para determinar si el paciente que es atendido en esta área cuenta con ventajas fehacientes respecto a aquellos que reciben atención en los consultorios regulares, lo cual se realizará en investigaciones posteriores comparando la efectividad de la atención médica que recibe el paciente en MIDE respecto a aquel que es atendido en la consulta externa de nuestra unidad.

## **Objetivos**

Evaluar la efectividad del Módulo Integral de Diagnóstico por Etapas (MIDE) de la CMF “Dr. Ignacio Chávez” con base en la aparición de complicaciones micro y macrovasculares en los pacientes diabéticos en el transcurso de 7 años (2007-2014), así como relacionar dichas complicaciones con los indicadores de control metabólico y/o presencia de factores de riesgo cardiovascular.

## **Material y métodos**

### **Tipo de estudio**

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal.

### **Diseño de investigación del estudio**

Se solicitó autorización al personal de MIDE así como de archivo clínico y se recolectaron datos de los expedientes clínicos de los pacientes que viven con DM y que son atendidos en el MIDE. Posteriormente se construyó una base de datos la cual sirvió para el análisis estadístico y obtención de resultados.

Los datos recolectados incluyeron variables sociodemográficas y epidemiológicas, sobre el diagnóstico de la DM (años de evolución, tratamiento, grado de autoanálisis), presencia de factores de riesgo cardiovascular (obesidad, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo e hipercolesterolemia) y periodo de latencia de la complicación (número de años entre el diagnóstico de la diabetes mellitus y la detección de la complicación) así como el tratamiento recibido para la misma.

### **Población, lugar y tiempo (ubicación temporal y espacial)**

Expedientes clínicos de derechohabientes de la CFM “Dr. Ignacio Chávez” que acuden al MIDE y cuentan con expediente clínico de dicho módulo, ingresados a partir del año 2010. Se realizó recolección de datos de los expedientes clínicos entre los meses de enero a mayo de 2015.

### **Muestra**

Se realizó un muestreo probabilístico aleatorizado por tabla de números aleatorios, con una base de 750 pacientes. Cálculo de tamaño de muestra para estudios descriptivos con población conocida de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$n = Z^2pqN / NE^2 + Z^2pq$$

Obteniéndose una N=133 correspondiente a los pacientes registrados en MIDE.

### **Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

Se incluyen aquellos expedientes clínicos identificados como pertenecientes al MIDE de la CMF “Dr. Ignacio Chávez” pertenecientes a pacientes mayores de 18 años de edad, que hayan sido reclutados a partir del 2010 de acuerdo a lo establecido en el formato de “Hoja de encuesta inicial” y con consultas regulares comprobadas mediante el formato de “Consulta Subsecuente” anexados al expediente clínico.

Se excluyeron a los sujetos con enfermedad retiniana, renal, nerviosa o del pie, atribuible a causas ajenas a la diabetes mellitus.

Se eliminaron los casos en que la información de los expedientes es insuficiente para determinar la presencia o ausencia de la complicación, así como aquellos pacientes que tengan más de un año de no haber tenido consultas en el MIDE (es decir, cuya última consulta se haya registrado en 2013).

## VARIABLES (TIPO Y ESCALA DE MEDICIÓN)

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Categorías de respuesta
Edad	Cuantitativa	Ordinal	1= 18 a 30 años 2= 31 a 40 años 3= 41 a 50 años 4= 51 a 60 años 5= 61 a 65 años 6= 66 a 80 años 7= 81 a 90 años 8= Más de 90 años
Lugar de origen	Cualitativa	Nominal	
Ocupación	Cualitativa	Nominal	1= Técnico 2= Obrero 3= Profesional
Estado civil	Cualitativa	Nominal	1= Soltero 2= Casado 3= Viudo 4= Divorciado, separado
Escolaridad	Cualitativa	Nominal	1= Analfabeta 2= Primaria 3= Secundaria 4= Preparatoria o vocacional 5= Profesional
Año de ingreso al MIDE	Cuantitativa	Ordinal	1= 2010 2= 2011 3= 2012 4= 2013 5= 2014 6= 2015
Tipo de DM	Cualitativa	Dicotómica	1= Tipo 1 2= Tipo 2
Tabaquismo	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Alcoholismo	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Antecedentes heredofamiliares de riesgo	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Antecedentes personales de riesgo	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Antecedentes gineco-obstétricos de riesgo	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Tratamientos previos al ingreso a MIDE	Cualitativa	Nominal	1= Nutricional 2= Hipoglucemiantes orales 3= Insulina 4= Ninguno
Peso	Cuantitativa	Continua	
Talla	Cuantitativa	Continua	
Índice de masa corporal	Cualitativa	Nominal	1= Bajo 2= Normal 3= Sobrepeso 4= Obesidad
Perímetro abdominal	Cuantitativa	Dicotómica	1= Dentro de metas 2= Fuera de metas
Cifras tensionales	Cualitativa	Nominal	1= Baja 2= Normal 3= Prehipertensión 4= Hipertensión etapa 1 5= Hipertensión etapa 2 6= Hipertensión etapa 3
Glicemia capilar en ayunas	Cuantitativa	Dicotómica	1= Dentro de metas 2= Fuera de metas
Glicemia capilar posprandial	Cuantitativa	Dicotómica	1= Dentro de metas 2= Fuera de metas

Hemoglobina glicosilada	Cuantitativa	Dicotómia	1= Dentro de metas 2= Fuera de metas
Niveles de colesterol total	Cuantitativa	Dicotómica	1= Dentro de metas 2= Fuera de metas
Niveles de colesterol HDL	Cuantitativa	Dicotómica	1= Dentro de metas 2= Fuera de metas
Niveles de colesterol LDL	Cuantitativa	Dicotómica	1= Dentro de metas 2= Fuera de metas
Niveles de triglicéridos	Cuantitativa	Dicotómica	1= Dentro de metas 2= Fuera de metas
Microalbúmina en orina	Cuantitativa	Dicotómica	1= Dentro de metas 2= Fuera de metas
Depuración de creatinina sérica	Cuantitativa	Continua	
Depuración de creatinina urinaria	Cuantitativa	Continua	
Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Dislipidemia	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Obesidad	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Hipoglucemia	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Hiperoglucemia	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Neuropatía	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Nefropatía	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Retinopatía	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Enfermedad cardiovascular	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Pie diabético	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Vasculopatía	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Disfunción eréctil	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Depresión	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Mortalidad	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Episodios finales	Cualitativa	Dicotómica	1= Positivo 2= Negativo

## Definición conceptual y operativa de las variables

Se consideró tabaquismo al consumo de más de un cigarrillo en el último año; Hipertensión arterial sistémica si las cifras tensionales eran superiores a 140/90 mmHg en menores de 60 años y superiores a 150/90 en mayores de 60 años; hipercolesterolemia si la concentración plasmática de colesterol era superior a 250 mg/dl en población sin cardiopatía isquémica o superior a 200 en pacientes con cardiopatía isquémica en 2 o más determinaciones, y obesidad si el IMC era superior a 27 mg/kg de acuerdo con lo establecido por la Norma Oficial Mexicana.

Las variables analíticas que se valoraron fueron la hemoglobina glicada (HbA1c), el colesterol LDL (cLDL) y la creatinina plasmática y/o en orina de 24 horas.

Los criterios diagnósticos definidos para las complicaciones fueron:

<b>Neuropatía</b>	Paciente con clínica de neuropatía sensorial, motora o ambas asociado o no con síntomas autonómicos, concordante con los hallazgos de la exploración (con o sin estudios diagnósticos especializados como electromiografía) y en ausencia de sospecha de enfermedad neurológica adyacente.
<b>Retinopatía</b>	Paciente con evidencia de lesión retiniana atribuida a la DM, mediante comprobación de hoja de contrarreferencia de la valoración oftalmológica especializada. Fue categorizada como ausente, preproliferativa y proliferativa.
<b>Nefropatía</b>	Paciente con determinación de la excreción urinaria de albúmina recogida durante las 24 horas. Fase de microalbuminuria si la excreción en la orina era superior 30 mg; fase de proteinuria si la excreción de albúmina era superior a 300 mg; insuficiencia renal si la creatinina plasmática era superior a 1,5 g/dl. Se consideró nefropatía cuando existía diagnóstico en una nota médica de nefrología, o bien, por los reportes de análisis de orina, clasificándola de acuerdo con las etapas de Mogensen: a) Etapas 1 a 3: Sin nefropatía o con daño no detectable en un análisis de orina con tira reactiva convencional (Bililabstix). b) Etapa 4: Nefropatía clínica detectada por análisis de orina, con proteinuria y depuración de creatinina en orina de 24 horas mayor a 16 mL por minuto. c) Etapa 5 o terminal: Paciente en procedimiento dialítico o con depuración de creatinina inferior a 15 mL por minuto en notas de nefrología.
<b>Vasculopatía</b>	Si el paciente refiere claudicación intermitente a la marcha o no se palpan alguno de los pulsos pretibiales o pedios. Igualmente se registraron los antecedentes quirúrgicos por vasculopatía periférica.
<b>Cardiopatía isquémica</b>	Paciente con antecedente de clínica sugestiva de angor pectoris o infarto agudo de miocardio.
<b>Enfermedad cerebrovascular</b>	Registro de haber presentado un accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT).
<b>Pie diabético</b>	Antecedente de úlcera o amputación de pie o parte del mismo.
<b>Mortalidad</b>	Se registraron las causas de muerte de los pacientes diabéticos que fallecieron durante el período de estudio.
<b>Episodios finales</b>	Consideramos como episodios finales la presentación de: a) angina de pecho b) IAM c) Accidente cerebrovascular d) Ceguera secundaria a retinopatía

- |   |
|---|
| e) Vasculopatía periférica que requiere intervención quirúrgica<br>f) Amputación o úlcera del pie<br>g) Enfermedad renal terminal que requiere hemodiálisis o trasplante<br>h) Muerte |
|---|

El tiempo de evolución de la diabetes mellitus se clasificó en tres categorías:

- a) De 0 a 10 años
- b) De 11 a 20 años
- c) De 21 años en adelante

### **Diseño estadístico**

Se utilizó estadística descriptiva a través de medidas de tendencia central, dispersión y resumen como el promedio aritmético y la DE para variables cuantitativas y porcentajes para variables cualitativas.

Para contrastar las variables de estudio (determinantes de control metabólico y factores de riesgo cardiovascular) con la aparición de las complicaciones se utilizará la prueba ji cuadrada con nivel de significancia de 0.05. Programa estadístico SPSS versión 18.

### **Instrumento(s) de recolección de datos**

#### **Método de recolección de los datos**

#### **Maniobras para evitar o controlar sesgos**

#### **Prueba piloto**

#### **Procedimientos estadísticos**

#### **Cronograma**

#### **Recursos humanos, materiales, físicos y financiamiento del estudio**

#### **Consideraciones éticas**

El estudio se apega al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación y a la Declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores modificaciones incluyendo Fortaleza Brasil 2013.

### **Resultados**

Se encuentran registrados en el MIDE entre 700 y 800 pacientes, de éstos por estudios previos aproximadamente el 70% son pacientes considerados con buen control glicémico de acuerdo a los parámetros clínicos establecidos la Asociación Americana de Diabetes (ADA), de los cuales se evaluará la presencia de complicaciones en el periodo establecido para el estudio.



## Conclusiones

El presente estudio, aunque con limitaciones, puede ser representativo de la atención que reciben los pacientes diabéticos en un módulo diseñado especialmente para la atención de pacientes diabéticos en unidad de atención primaria y por lo tanto, del impacto que éstos representan en función de si evitan la aparición de complicaciones o enlentecen su progresión, enfatizando que éstas últimas constituyen el principal motivo de preocupación por el grado de incapacidad que provocan, la morbilidad de que se acompañan y la altísima mortalidad que propician.

Dado el incremento en la esperanza de vida de la población en general y de los pacientes con diabetes, la posibilidad de que presenten comorbilidades y complicaciones crónicas aumenta, lo cual va en detrimento de su calidad de vida. El estudio de Jiménez y colaboradores<sup>3</sup> mostró que al igual que en otras poblaciones, cerca de 50% de los pacientes con diabetes tenían como comorbilidad asociada la hipertensión arterial, por lo cual la reducción del riesgo cardiovascular es un componente indispensable del tratamiento de la diabetes; sin embargo, los autores del estudio coinciden en que la implementación de acciones preventivas de muertes cardiovasculares aún es deficiente.

Los resultados de la ENSANUT 2012 muestran que nuestro sistema nacional de salud enfrenta dos retos mayores relacionados con la diabetes: un número creciente de casos y deficiencias graves en la calidad de la atención. Así que para combatir estos rezagos se requiere reforzar las estrategias de comunicación y difusión para el viraje hacia la prevención en cualquiera de sus expresiones, es imperioso intensificar la educación sobre la diabetes (en especial la adopción de estilos de vida saludables), identificar los factores de riesgo asociados a las complicaciones y tratarlos en forma apremiante y ejercer los principios de integralidad, continuidad de la atención y enfoque de riesgo que caracterizan a la Medicina Familiar.

## Referencias bibliográficas

1. Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Pública Méx* 2013; 55(Sup 2):129-136.
2. Mundet X, Carmona F, Gussinyer P, Tapia I, García I. *Et al.* Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2. Evolución tras 5 años de seguimiento. *Aten Primaria* 2000; 25(1):405-411.
3. Jiménez A, Aguilar C, Rojas R, Hernández M. Diabetes mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevención y control. *Salud Pública Mex* 2013; 55(Sup 2):137-143.
4. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Instituto Nacional de Salud Pública. Disponible en: [www.ensanut.insp.mx](http://www.ensanut.insp.mx)
5. Salama I, Sánchez G. Factores de riesgo y complicaciones crónicas en el diagnóstico reciente de la Diabetes tipo 2. *Rev Cubana Endocrinol* 2001; 12(2) 76-81.
6. Sabag E, Álvarez A, Celiz S, Gómez A. Complicaciones crónicas en la diabetes mellitus. Prevalencia en una unidad de medicina familiar. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44 (5): 415-421.
7. Galindo LM, Varilla R, Trejo MC, Valle JC, Vázquez M, Serrano BO. *Et al.* Evaluación de control metabólico en pacientes subsecuentes de los módulos MIDE. *Rev Esp Med Quir* 2014;19:455-465.
8. Acevedo O, Ramírez ME. Manual de Organización del Manejo Integral de Diabetes por Etapas. Clínica de Medicina Familiar “Dr. Ignacio Chávez”. Delegación Regional Zona Sur.
10. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. Secretaría de Salud. México. 2010.

## Anexos

### Anexo 1. Diagrama de flujo: Actividades y estrategias del MIDE. CMF “Dr. Ignacio Chávez”

