

DIABETES MELLITUS: EL RETO A VENCER



Diabetes mellitus: el reto a vencer

David González Bárcena

Exjefe del Departamento de Endocrinología, Centro Médico Nacional
“La Raza”, IMSS. Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga
Mouret”, Departamento de Endocrinología y Cardiología.
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



Diabetes mellitus: el reto a vencer

Todos los derechos reservados por:
© 2013 Academia Mexicana de Cirugía, A. C.
Av. Cuauhtémoc 330, 3er. Piso, Bloque B,
Unidad de Congresos, CMN “Siglo XXI”
e-mail: amec@amc.org.mx
www.amc.org.mx

ISBN 978-607-95935-1-3

Editorial Alfil, S. A. de C. V.
Insurgentes Centro 51-A, Col. San Rafael
06470 México, D. F.
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57
e-mail: alfil@editafil.com
www.editafil.com

ISBN 978-607-8283-30-9

Dirección editorial:
José Paiz Tejada

Revisión editorial:
Irene Paiz, Berenice Flores

Ilustración:
Alejandro Rentería

Diseño de portada:
Arturo Delgado

Impreso por:
Impresiones Editoriales FT, S. A. de C. V.
Calle 31 de Julio de 1859 Manz. 102 Lote 1090, Col. Leyes de Reforma
09310 México, D. F.
Septiembre de 2013

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



COLECCIÓN MEDICINA DE EXCELENCIA

COMITÉ EDITORIAL

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. José Antonio González Anaya

Dr. Javier Dávila Torres

Academia Mexicana de Cirugía, A. C.

Acad. Dr. Alejandro Reyes Fuentes

Acad. Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg

Fundación IMSS, A. C.

Dr. Alejandro Valenzuela del Río

Dr. Jesús Kumate Rodríguez

Editores

Acad. Dr. Felipe Cruz Vega

Acad. Dr. Germán Fajardo Dolci

Acad. Dr. Francisco P. Navarro Reynoso

Acad. Dr. Raúl Carrillo Esper

Mensaje de los editores

José Antonio González Anaya

Director General del IMSS

Javier Dávila Torres

Director de Prestaciones Médicas del IMSS

El Instituto Mexicano del Seguro Social nace el 19 de enero de 1943 cubriendo cuatro ramos: accidentes de trabajo y enfermedades profesionales; enfermedad general y maternidad; invalidez, vejez y muerte, y desocupación en edad avanzada.

El primer director del IMSS, Ignacio García Téllez (1944–1946) afirmó: “El Seguro Social tiende a liquidar un injusto privilegio de bienestar brindando igualdad de oportunidades de defensa biológica y económica a las mayorías necesitadas”. Desde entonces podemos constatar el sentido humanitario y social que ha representado en el país.

A lo largo de sus 70 años se ha convertido en la institución de seguridad social más grande de América Latina y en pilar fundamental del bienestar individual y colectivo de la sociedad mexicana. En su inicio enfocó todos sus esfuerzos a propiciar bienestar a la clase trabajadora mexicana y, a partir de 1979, el Gobierno de la República le encomendó la importante misión de ofrecer atención médica a los grupos más desprotegidos de la población. Se creó entonces el Programa IMSS–Coplamar, actualmente IMSS–Oportunidades, el cual contribuye a garantizar el acceso a servicios de salud a mexicanos que carecen de seguridad social y que habitan en condiciones de marginación.

Desde su creación el Instituto ha adquirido creciente prestigio nacional e internacional en los ámbitos médico, científico y educativo. Todos los días decenas de miles de pacientes, así como publicaciones y personal de salud en formación académica, dan testimonio de la calidad y la eficiencia de los servicios.

Hoy en día es una institución ejemplar construida gracias al esfuerzo continuo de varias generaciones de profesionales que, con su dedicación diaria, hacen posible el cuidado de la salud de millones de derechohabientes; además de formar el mayor número de médicos especialistas en el país y en América Latina, cuenta con la revista médica de mayor impacto en salud de la región, y es una de las instituciones con mayor producción científica en México.

La colección de libros “Medicina de Excelencia”, integrada por 28 textos que abordan relevantes temas de salud, es un reconocimiento al esfuerzo, la labor humana y el profesionalismo que caracterizan al personal del Instituto. A través de estos libros quedan plasmados la experiencia y el conjunto de conocimientos atesorados durante siete décadas por nuestros médicos y enfermeras, buscando siempre la vanguardia en el saber.

Dentro de estos textos se incluyen temas de trascendencia por su impacto en la salud, así como en lo económico y lo social; tal es el caso de las enfermedades crónico-degenerativas, entre las que sobresalen la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y los padecimientos oncológicos. También se abordan la salud de la mujer y de manera específica la muerte materna; los grandes retos de la salud infantil, incluyendo la obesidad y la desnutrición, al igual que la salud del adulto mayor, problema creciente en los últimos años.

Otros temas a los que los médicos se enfrentan día con día son las consultas de urgencias, traumatología, ortopedia y cirugía, así como los retos en el diagnóstico y el tratamiento con el uso de nuevas tecnologías; tal es el caso del ultrasonido endoscópico, diversas modalidades de ventilación mecánica y el soporte nutricional del enfermo grave.

La salud pública, la investigación y la educación en salud, al igual que la calidad en la atención médica, son disciplinas que tienen repercusión en la salud de los derechohabientes, por lo que se hace un estudio de ellas.

La presencia de la mujer en el ejercicio de la medicina y la enfermería ha sido notable y en la actualidad toma especial importancia, ya que su participación ha incrementado en estos 70 años y es meritoria de reconocimiento.

Finalmente, y de gran trascendencia, tenemos al primer nivel de la atención médica como un pilar fundamental de la salud, resaltando así el peso que la medicina de familia tiene sobre la prevención y la atención oportuna de los procesos que inciden tanto en la salud como en la enfermedad del individuo y su familia, tomando en consideración los contextos biológico, social y psicológico. Hoy la reconversión de la medicina familiar representa uno de los principales retos para el Instituto, motivo por el cual está presente en esta obra.

Esperamos que esta valiosa colección académica coadyuve en la atención médica de calidad que suelen prestar los profesionales de la salud, reflejando en toda la extensión de la palabra el alto valor académico emanado del IMSS en beneficio de sus derechohabientes.

Colección “Medicina de Excelencia”

*Acad. Dr. Alejandro Reyes Fuentes
Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía, A. C.*

Este año 2013 es muy especial y significativo para la medicina mexicana debido a que se conmemoran los aniversarios de la fundación de dos insignes instituciones de gran trascendencia en función de su visión, misión y objetivos: la Academia Mexicana de Cirugía y el Instituto Mexicano del Seguro Social, que cumplen su octogésimo y septuagésimo aniversario, respectivamente, instituciones cuyo compromiso ha sido desde siempre con el progreso y el desarrollo de México, lo que ha permitido fortalecer la calidad y la seguridad de la medicina y, al mismo tiempo, encauzar la contribución de los profesionales de la salud al bienestar social del país.

La Academia Mexicana de Cirugía fue fundada en 1933 por un grupo de mexicanos ilustres encabezados por los Doctores Gonzalo Castañeda Escobar y Manuel Manzanilla Batista. Desde su fundación esta corporación ha mantenido ininterrumpidos sus propósitos y actividades como un foro abierto a todas las especialidades y temas médicos. Durante sus 80 años como órgano consultivo del Gobierno Federal y asesora del Consejo de Salubridad General, además del trabajo conjunto con otras instituciones, la Academia Mexicana de Cirugía ha tenido un papel decisivo en el diseño, la implementación y la evaluación de programas enfocados a alcanzar las metas nacionales de salud de los mexicanos, sobre todo en estos momentos que nuestro país está viviendo los problemas asociados a la transición epidemiológica, como son la obesidad, la diabetes, la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico, el trauma y el cáncer, entidades que generan la mayor morbimortalidad en nuestro país.

La Academia Mexicana de Cirugía y el Instituto Mexicano del Seguro Social decidieron celebrar sus aniversarios en conjunto a través de un magno evento conmemorativo, el congreso “Medicina de Excelencia”, en el que se logró la participación de destacadas personalidades médicas nacionales e internacionales, quienes abordaron los temas de salud más relevantes para nuestro país. Esta magna celebración quedará grabada en la historia de la medicina mexicana por su significado y trascendencia, por lo que es menester dejar un testimonio bibliográfico en el que se conjunten el conocimiento médico referente a los problemas prioritarios de salud, sus soluciones y la perspectiva en relación a diferentes propuestas de atención y escenarios específicos, por lo que dentro de estos festejos se desarrolló un gran proyecto editorial que pone al alcance de la comunidad médica un tesoro bibliográfico que fortalecerá sus conocimientos y, por ende, la calidad y la seguridad de atención, y será la herencia para que futuras generaciones se enteren de los adelantos y esfuerzos del gremio médico de principios del siglo XXI.

Por este motivo se publica la presente serie conmemorativa, colección de 28 libros denominada “Medicina de Excelencia”, colección resultado del esfuerzo de médicos e instituciones convencidos de la fuerza y la importancia de la palabra escrita en la divulgación del conocimiento médico–científico.

En la colección “Medicina de Excelencia” se incluyen títulos que abordan los aspectos torales de la medicina contemporánea desde la perspectiva de la enfermedad: diabetes mellitus, cáncer, nutrición en el enfermo grave, trauma y lesiones por violencia extrema, muerte materna, enfermedades cardiovasculares, envejecimiento saludable y obesidad; así también, desde la perspectiva de los temas por especialidad, como son pediatría, ortopedia, cardiología y endoscopia digestiva, hasta propuestas de actualidad en lo que toca a salud pública, medicina familiar, enfermería, educación e investigación en salud y seguridad del paciente, además de la publicación del Consenso Mexicano de Cáncer Mamario y el papel de la mujer en el ejercicio de la medicina.

Cada uno de los libros que integran la colección “Medicina de Excelencia” es el resultado de la coordinación de distinguidos médicos mexicanos, líderes indiscutibles en cada una de sus áreas, y de la participación de expertos que escribieron con gran calidad y acierto cada uno de los capítulos que integran esta excelente colección que ponemos a su consideración.

Colaboradores

Dra. Lisndey Alamilla Lugo

Endocrinólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga Mouret”. Departamento de Endocrinología y Cardiología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulos 11, 26

Dra. Lizeth Alonso Salvador

Médico Endocrinólogo, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital Regional N° 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”, IMSS.

Capítulo 4

Dr. José Alfredo Álvarez

Médico Endocrinólogo, egresado del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “La Raza”, Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga Mouret”, IMSS.

Capítulo 10

Dra. Blanca Esthela Antolín López

Médico Adscrito al Departamento Clínico de Endocrinología, Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 20

Dr. Rubén Argüero Sánchez

Médico Cirujano Cardiorácico y en trasplante de corazón, pulmón e implante de células madre. Exdirector del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacio-

nal, IMSS. Miembro de la Academia Nacional de Cirugía, de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Cirugía.

Capítulo 8

Dr. Carlos B. Armenta Hernández

Coordinación de Programas Integrados de Salud. Jefe del Área de Apoyo Técnico, Unidad de Salud Pública, IMSS. Certificado por el Consejo Nacional de Salud Pública.

Capítulo 6

Dr. Martín Becerril Ángeles

Jefe del Departamento de Alergia, Unidad de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 25

Dra. Angélica Carbajal Ramírez

Especialista en Endocrinología, egresada del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”, Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga Mouret”, IMSS.

Capítulo 9

Dr. Guillermo Careaga Reyna

Médico Cirujano Cardiorácico y en trasplante de corazón, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 8

Dr. Ignacio Carranza Ortiz

Médico Reumatólogo, egresado del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “La Raza”, Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga Mouret”, IMSS.

Capítulo 19

Dra. Rutila Castañeda Limones

Especialista en Endocrinología y Nutrición. Investigadora en la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General Regional N° 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”, IMSS.

Capítulo 3

Dr. Alejandro Correa Flores

Médico Adscrito al Departamento Clínico de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “La Raza”, Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga Mouret”, IMSS.

Capítulos 10, 20

Dr. Adolfo Cortés Morales

Endocrinólogo del Hospital de Especialidades de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 26

Dr. Miguel Cruz

Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 17

Dr. Armando Cruz Rodríguez

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Jefe del Departamento de Medicina Fetal, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecoobstetricia N° 3., Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 13

Dr. Santiago Echevarría Zuno

Egresado de la carrera de Medicina, UNAM. Especialidad de Traumatología y Ortopedia. Académico de Número de la Academia Mexicana de Cirugía. Miembro de la *Academy of Orthopaedic Surgeons*.

Capítulo 6

Dr. J. Miguel Escalante Pulido

Jefatura de Endocrinología, Unidad Médica de Alta Especialidad, IMSS, Guadalajara.

Capítulo 15

Dra. Irma H. Fernández Gárate

Coordinación de Programas de Salud, IMSS.

Capítulo 6

Dr. José E. Fernández Gárate

Coordinación de Programas de Salud, IMSS.

Capítulo 6

Dr. Víctor Manuel Fletes Rábago

Endocrinólogo, Profesor de la Universidad de Guadalajara.

Capítulo 15

Dr. Antonio Fraga Mouret

Médico Reumatólogo, Exdirector del Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS. Expresidente de la Academia Nacional de Medicina.

Capítulo 19

Dr. Sergio Gadea Gómez

Médico no Familiar. Especialista y Maestría en Ciencias en Medicina del Deporte.

Capítulo 27

Dr. Juan Carlos Garnica Cuéllar

Especialista en Endocrinología y Biología de la Reproducción Humana, Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Miembro de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Profesor de Genética y Biología del Desarrollo en la Universidad Anáhuac.

Capítulo 12

Dr. David González Bárcena

Exjefe del Departamento de Endocrinología, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS. Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Departamento de Endocrinología y Cardiología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulos 1, 4, 11

Dra. Elsa Carolina González Robles

Médico Cirujano Maxilofacial, Hospital de Traumatología y Ortopedia “Magdalena de las Salinas”, IMSS.

Capítulo 21

Lic. Nutr. Guillermo Granados Jasso

Licenciado en Nutrición. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General Regional N° 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”, IMSS.

Capítulos 3, 4

Dr. Fernando Guerrero Romero

Unidad de Investigación Biomédica, Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Durango.

Capítulo 17

Dra. Elizabeth Hernández

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 22

Lic. Nutr. América Laura Hidalgo Ortiz

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 2

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Subespecialista en Biología de la Reproducción Humana. Profesor Titular del Curso de Especialidad de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la UNAM. Programas IMSS–UNAM. Exesorero del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Coordinador de Exámenes del Capítulo Biología de la Reproducción Humana. Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Director de Enseñanza y Educación Médica, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia N° 3, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 14

Dra. Alicia Ibarra Olmos

Médico Endocrinólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 24

Dr. en C. Sergio A. Islas Andrade

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas, UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Investigador Nacional. Miembro del Consejo Asesor Científico de la Fundación IMSS.

Capítulo 7

Dra. Marisela Jiménez Sánchez

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 2

Dr. Ernesto Krug Llamas

Coordinación de Programas Integrados de Salud. Jefe de Área de Apoyo Técnico en la Unidad de Salud Pública, IMSS. Certificado por el Consejo Nacional de Salud Pública.

Capítulo 6

Dra. Nitzia Graciela López Juárez

Especialista en Endocrinología, Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Miembro de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

Capítulo 12

Dr. Álvaro J. Mar Obeso

Titular de la Unidad de Salud Pública, IMSS.

Capítulo 6

Dr. Óscar Arturo Martínez Rodríguez

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Director de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia N° 3, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 14

Dra. Ivonne Mejía Rodríguez

Coordinación de Programas Integrados de Salud. Jefe del Área de Apoyo Técnico en la Unidad de Salud Pública, IMSS.

Capítulo 6

Dr. Luis Ignacio Mejía Solís

Especialista en Endocrinología y Nutrición. Adscrito a la Consulta Externa de Especialidades, Hospital General de Zona, UMF N° 8 “Dr. Gilberto Flores Izquierdo”, IMSS.

Capítulo 3

Dr. David M. Miranda Canteros

Coordinación de Programas Integrados de Salud. Jefe del Área de Apoyo Técnico en la Unidad de Salud Pública, IMSS.

Capítulo 6

Dr. Fernando Molinar Ramos

Médico Intensivista egresado del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 16

Dra. Danely Montoya

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 2

Dr. Roberto Mora Huerta

Servicio de Endocrinología de la UMAE y HGZ N° 48 “Bicentenario San Pedro Xalpa”, IMSS.

Capítulo 2

Dr. Andrés Muñoz Solís

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”.

Capítulo 2

Dr. José Ramón Paniagua Sierra

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 22

Dr. Juan Antonio Peralta Calcáneo

Especialista en Endocrinología y Nutrición, egresado del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 9

Dr. Artemio Pérez Molina

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Jefe de la Consulta Externa y Salud Reproductiva, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia N° 3, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 14

Dra. Patricia Leonor Pérez Sánchez

Especialista en Endocrinología y Nutrición. Maestra en Ciencias Médicas. Miembro del Consejo Consultivo de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Excoordinadora, Delegación de Investigación, IMSS. Expresidente del Colegio de Médicos Posgraduados del IMSS, del Consejo Mexicano de Endocrinología y de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

Capítulo 9

Dr. Edgardo Rafael Puello Tamara

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Profesor Adjunto del Curso de Especialidad de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la UNAM. Programas IMSS–UNAM. Jefe de la División de Obstetricia, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecoobstetricia N° 3, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 13

Mtra. Rosa Isela Ramos

Maestría en Ciencias Biológicas con Mención en Nutrición. Investigador Asociado B, Nivel 50. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital Regional N° 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”, IMSS.

Capítulo 5

Dra. Rosa Alicia Ramos García

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Subespecialista en Biología de la Reproducción Humana. Médico Adscrito al Servicio de Biología de la Reproducción y Ginecoendocrinología, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia N° 3, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 14

Dra. en C. María Cristina Revilla Monsalve

Investigador Titular B, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas, UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Investigador Nacional.

Capítulo 7

Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernández

Médico endocrinólogo, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 18

Dra. Martha Rodríguez Morán

Unidad de Investigación Biomédica, Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Durango.

Capítulo 17

Dr. Valentín Sánchez Pedraza

Endocrinólogo, Hospital General de México, SSA.

Capítulo 26

Dr. Reynaldo Alberto Sánchez Turcios

Médico Endocrinólogo, egresado del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 23

Dr. Antonio Segovia Palomo

Endocrinólogo, Jefe de Endocrinología del Hospital General, Secretaría de Salud y Asistencia Pública.

Capítulo 1

Dr. Vicente Luis Soid A.

Coinvestigador. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital Regional N° 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”, IMSS.

Capítulo 5

Dr. Alejandro Sosa Caballero

Endocrinólogo del Hospital de Especialidades de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulos 11, 26

Dr. Raúl Soto Licona

Cardiólogo, HGZ N° 68, IMSS. Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Departamento de Endocrinología y Cardiología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 11

Dra. María de los Ángeles Tapia González

Jefe de la Clínica de Síndrome Metabólico, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS. Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga Mouret”. Departamento de Endocrinología y Cardiología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulos 11, 26

Dra. Elba Téllez Olvera

Médico Adscrito al Departamento Clínico de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “La Raza”, Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga Mouret”, IMSS.

Capítulos 10, 20

Dr. José Juan Torres Colores

Endocrinólogo del Hospital General, IMSS, Mazatlán.

Capítulo 26

Dr. Manuel J. Vadillo Buenfil

Especialista en Endocrinología. Jefe del Departamento Clínico de Endocrinología y Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS. Miembro de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

Capítulos 10, 12, 20

Dr. Aquiles Valdespino Estrada

Cardiólogo, Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga Mouret”. Departamento de Endocrinología y Cardiología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 11

Dra. María Inés Vázquez Hernández

Médico Intensivista, egresada del Hospital Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 16

Dr. Francisco Javier Velázquez Chávez

Médico Endocrinólogo, Jefe del Departamento Clínico de Endocrinología y Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 23

Mtra. Lubia Velázquez López

Maestría en Ciencias de la Salud. Investigador Asociado A, Nivel 49. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital Regional N° 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”, IMSS. Miembro de la Asociación Mexicana de Nutriología.

Capítulo 5

Dra. Guadalupe Veloz Martínez

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Jefe de la División de Investigación, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecoobstetricia N° 3, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 13

Dr. Salvador Villanueva Monroy

Dirección de Prestaciones Económicas y Sociales, Coordinación de Prestaciones Sociales, División de Desarrollo Cultural, División de Bienestar Social, Dirección de Prestaciones Médicas, Coordinación de Programas Integrados de Salud.

Capítulo 27

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes

Doctor en Ciencias Médicas. Maestro en Biología de la Reproducción. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Investigador Nacional Nivel I, Sistema Nacional de Investigadores. Investigador Asociado C, IMSS. Profesor Adjunto del Curso de Especialidad de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina. Programas IMSS–UNAM. Exprosecretario, Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción. Jefe del Departamento de Biología de la Reproducción y Ginecoendocrinología, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-obstetricia N° 3 Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 13

Dra. Patricia Noemí Yáñez Moreno

Médico Endocrinólogo, egresada del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 10

Contenido

Introducción	XXV
<i>David González Bárcena</i>	
1. Diabetes mellitus: historia natural	1
<i>David González Bárcena, Antonio Segovia Palomo</i>	
2. Glucosa: amiga o enemiga	9
<i>Andrés Muñoz Solís, Marisela Jiménez Sánchez, Roberto Mora Huerta, América Laura Hidalgo Ortiz, Danely Montoya</i>	
3. Por qué comemos como comemos. De la teoría a la práctica	25
<i>Rutila Castañeda Limones, Luis Ignacio Mejía Solís, Guillermo Granados Jasso</i>	
4. Control del apetito	37
<i>Lizeth Alonso Salvador, Guillermo Granados Jasso, David González Bárcena</i>	
5. El manejo de la diabetes va más allá de la prescripción de un plan de alimentación	51
<i>Rosa Isela Ramos, Lubia Velázquez López, Vicente Luis Soid A.</i>	
6. PREVENIMSS interviene para vencer el reto	63
<i>Santiago Echevarría Zuno, Álvaro J. Mar Obeso, Irma H. Fernández Gárate, Ernesto Krug Llamas, Carlos B. Armenta Hernández, José E. Fernández Gárate, Ivonne Mejía Rodríguez, David M. Miranda Canteros</i>	

7. Disfunción endotelial en diabetes mellitus	89
<i>Sergio A. Islas Andrade, María Cristina Revilla Monsalve</i>	
8. Cardiopatía isquémica y diabetes	105
<i>Rubén Argüero Sánchez, Guillermo Careaga Reyna</i>	
9. Neuropatía diabética	115
<i>Patricia Leonor Pérez Sánchez, Juan Antonio Peralta Calcáneo, Angélica Carbajal Ramírez</i>	
10. Pie diabético	135
<i>Alejandro Correa Flores, Manuel J. Vadillo Buenfil, Patricia Noemí Yáñez Moreno, Elba Téllez Olvera, José Alfredo Álvarez</i>	
11. Síndrome metabólico en pacientes con infarto del miocardio reciente sin diabetes mellitus conocida	155
<i>Alejandro Sosa Caballero, David González Bárcena, Aquiles Valdespino Estrada, María de los Ángeles Tapia González, Lisndey Alamilla Lugo, Raúl Soto Licona</i>	
12. Disfunción ovárica y síndrome de ovarios poliquísticos en diabetes mellitus tipo 2	165
<i>Juan Carlos Garnica Cuéllar, Nitzia Graciela López Juárez, Manuel J. Vadillo Buenfil</i>	
13. Embarazo y diabetes	175
<i>Víctor Saúl Vital Reyes, Edgardo Rafael Puello Tamara, Guadalupe Veloz Martínez, Armando Cruz Rodríguez</i>	
14. Anticoncepción y diabetes	191
<i>Artemio Pérez Molina, Rosa Alicia Ramos García, Óscar Arturo Martínez Rodríguez, Juan Carlos Hinojosa Cruz</i>	
15. Historia de diabetes gestacional: una excelente oportunidad para prevenir diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerosa	209
<i>J. Miguel Escalante Pulido, Víctor Manuel Fletes Rábago</i>	
16. Diabetes y politrauma	223
<i>Fernando Molinar Ramos, María Inés Vázquez Hernández</i>	
17. Síndrome metabólico	241
<i>Fernando Guerrero Romero, Martha Rodríguez Morán, Miguel Cruz</i>	
18. Diabetes mellitus tipo 2 en adolescentes	253
<i>Aleida de Jesús Rivera Hernández</i>	

19. Diabetes, dislipidemias y enfermedades reumáticas	269
<i>Antonio Fraga Mouret, Ignacio Carranza Ortiz</i>	
20. Parámetros de control metabólico	281
<i>Manuel J. Vadillo Buenfil, Alejandro Correa Flores, Blanca Esthela Antolín López, Elba Téllez Olvera</i>	
21. Manifestaciones bucales de diabetes mellitus tipo 2	291
<i>Elsa Carolina González Robles</i>	
22. Diálisis peritoneal en el paciente diabético	307
<i>Elizabeth Hernández, José Ramón Paniagua Sierra</i>	
23. Diabetes mellitus asociada a otras endocrinopatías	329
<i>Francisco Javier Velázquez Chávez, Reynaldo Alberto Sánchez Turcios</i>	
24. Tratamiento con insulina en el paciente diabético tipo 2 ...	343
<i>Alicia Ibarra Olmos</i>	
25. Reacciones de hipersensibilidad a la insulina	353
<i>Martín Becerril Ángeles</i>	
26. Antidiabéticos: presente y futuro	361
<i>Lisndey Alamilla Lugo, Alejandro Sosa Caballero, José Juan Torres Colores, Adolfo Cortés Morales, Valentín Sánchez Pedraza, María de los Ángeles Tapia González</i>	
27. Diabetes: prevenir o controlar puede ser divertido	381
<i>Salvador Villanueva Monroy, Sergio Gadea Gómez</i>	

Introducción

David González Bárcena

La diabetes mellitus es un padecimiento crónico que habitualmente se identifica en la edad adulta, y en la que habitualmente el factor herencia está presente. El avance de la medicina ha influido en la transición epidemiológica en un aumento en la expectativa de vida, favoreciendo el desarrollo de trastornos metabólicos y/o neoplasias.

En 1940 la diabetes mellitus no formaba parte de las principales causas de mortalidad en México. La tasa de defunción por cada 100 000 habitantes se ha incrementado en forma explosiva:

Años	Tasa (defunciones por cada 100 000 habitantes)
1940	4.2
1980	21.8
1990	31.7
2000	46.8
Actual	62.0

En su evolución natural la diabetes mellitus tipo 2 conduce a las complicaciones cardiovasculares, constituyendo la principal causa de muerte en la población adulta (cardiopatía isquémica, evento vascular cerebral, insuficiencia renal, retinopatía, neuropatía, angiopatía con amputaciones de los miembros inferiores).

A partir del siglo XX, con la identificación de la insulina, se ha ampliado el conocimiento de la diabetes mellitus; se han desarrollado nuevos fármacos.

El control de la glucemia es la piedra angular del tratamiento para evitar o minimizar las complicaciones tardías.

Los criterios de control se han vuelto más estrictos; se han incorporado los conceptos de:

- Glucemia de ayuno:
Normal: < 100 mg/dL.
Alterada: > 100 < 126 mg/dL.
- Intolerancia a la glucosa:
2 horas poscarga de 75 g de glucosa bucal: > 140 ≤ 200 mg/dL.

El advenimiento de la determinación de la hemoglobina glicada se establece como control < 7%, e inclusive como diagnóstico de diabetes mellitus > 6.5%, punto de corte en el que se identifica el inicio de las complicaciones tardías.

En la etapa preinsulínica el pronóstico del binomio madre-feto era sombrío. La madre gestante diabética tenía una mortalidad aproximadamente de 50% y más de 40% terminaban en abortos. Con el advenimiento de la insulina se obtuvo una disminución progresiva de la mortalidad materna; actualmente, con el control adecuado, la mortalidad materna es prácticamente nula, y el riesgo para el producto es semejante al de la población general.

En el siglo XX y principios del siglo XXI se han desarrollado hipoglucemiantes bucales y parenterales; con excepción de la acarbosa y del glucosúrico (transportados de sodio/glucosa a nivel renal, todos basan su acción en la presencia de insulina endógena.

El costo de estos padecimientos es elevado y creciente.

En el año 2005 correspondió a una tercera parte del presupuesto del IMSS (34%) para la atención médica, y de acuerdo con la evolución estos gastos tienden a elevarse.

Es importante insistir en que la mejor terapéutica es modificar los hábitos dietéticos desde los primeros años de vida disminuyendo o limitando la ingesta de carbohidratos, estimulando la actividad física y no permitiendo el sobrepeso ni la obesidad.

Los autores de este libro son profesionales activos en el área correspondiente; presentan su amplia experiencia contribuyendo a combatir el reto que representa la diabetes mellitus.

Diabetes mellitus: historia natural

David González Bárcena, Antonio Segovia Palomo

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica, compleja, diagnosticada habitualmente en la etapa adulta, y en la que el factor genético–hereditario está presente; se caracteriza por hiperglucemia resultante de alteraciones en la síntesis/secreción y en la acción insulínica.

La existencia de un componente genético es la concordancia para diabetes entre gemelos homocigóticos y dicigóticos. Los monocigóticos presentan 90% para DM2 y los dicigóticos 41% para DM1.

Durante los últimos 20 años la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 ha aumentado progresivamente a proporciones epidémicas. Los pacientes presentan un aumento en la mortalidad y la morbilidad, la mayoría de las cuales se deben a daño vascular, incluyendo afección microvascular (nefropatía, retinopatía y neuropatía) y daño macrovascular (infarto del miocardio, evento vascular cerebral, enfermedad arterial periférica).

El inicio de estas complicaciones está relacionado con la hiperglucemia leve a moderada, la cual habitualmente es asintomática al momento del diagnóstico en 21.7% de los pacientes, los cuales presentan complicaciones microvasculares (figura 1–1).

Estos trastornos del metabolismo de la glucosa se inician varios años antes de su identificación y se caracterizan por defectos de la célula beta y la acción de la insulina.

La disminución en la sensibilidad de los tejidos a la acción de esta hormona inicialmente induce hiperinsulinemia para compensar la resistencia a la insulina, traduciendo trastornos en el metabolismo de la glucosa (pérdida de la primera

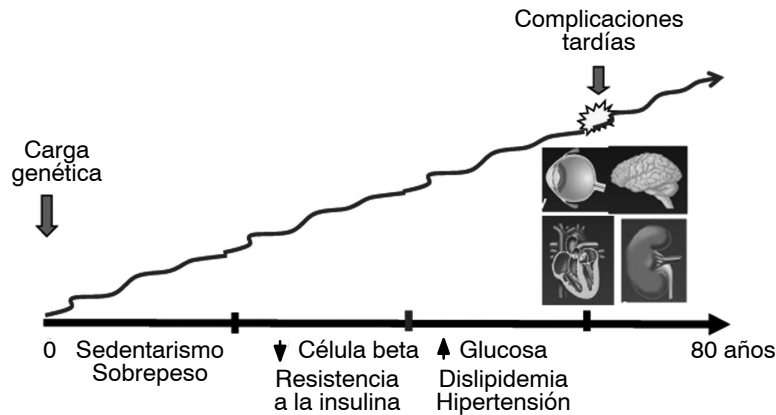


Figura 1–1. Historia natural de la diabetes mellitus tipo 2. Los cambios sistémicos se inician desde etapas tempranas de la vida y progresan a lo largo del proceso evolutivo del individuo, favorecidos por alimentación inadecuada y sedentarismo, que traducen inicialmente insulinoresistencia y disfunción de célula beta. El arraigamiento de estas condiciones causa la expresión clínica del padecimiento diabético y otros componentes del síndrome metabólico; la ausencia de intervención oportuna favorece la aparición de complicaciones crónicas asociadas a daño microvascular y macrovascular.

fase de secreción de insulina, alteración de glucosa en ayuno, intolerancia a la glucosa y posteriormente DM), favorece la dislipidemia (disminución de lipoproteínas de alta densidad, aumento en la síntesis y oxidación de lipoproteínas de baja densidad, hipertrigliceridemia, aumento de apolipoproteínas B) induciendo un estado proaterogénico–protrombótico (incremento de las cifras de fibrinógeno y del factor inhibidor del activador del plasminógeno) y proinflamatorio.

En la etapa inicial existen condiciones que favorecen el desarrollo fundamentalmente del sobrepeso/obesidad y el sedentarismo. El diagnóstico se establece por el cuadro clínico de descontrol de la glucemia asociado con glucosuria (poliuria, polidipsia, pérdida de peso, etc.) (cuadro 1–1).

El diagnóstico basado en los niveles de glucemia se ha ido modificando durante los últimos años.

En el año 2003 el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció la siguiente nomenclatura en relación a los trastornos relacionados con los niveles séricos de glucosa:

- Glucemia de ayuno normal: < 100 mg/dL.
- Glucemia de ayuno alterada > 100 a < 125 mg/dL.
- Glucemia de ayuno < 126 mg/dL ≤ diabetes mellitus.
- Intolerancia a la glucosa: glucemia > 140 a < 200 mg/dL 2 h después de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra.

Cuadro 1–1. Factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2

Factor genético
Obesidad central
Ganancia de peso en la edad adulta de > 10 kg
Grupos étnicos
Glucemia de ayuno alterada
Intolerancia a la glucosa
Sedentarismo
Ingesta excesiva de carbohidratos
Hipertensión arterial
Acantosis
Multiparidad
Antecedentes de productos macrosómicos
Bajo peso al nacer

- Glucemia > 200 mg/dL ≤ diabetes mellitus.

En los individuos que progresan de una curva de tolerancia normal a la intolerancia a la glucosa pierden la primera fase de secreción aguda de insulina, mostrando el deterioro progresivo de la tolerancia a la glucosa y supresión de la producción hepática de glucosa.

Los progresivos picos de hiperglucemia posprandial inducen la disfunción endotelial, favoreciendo las complicaciones cardiovasculares.

El término de hemoglobina glucosilada (hemoglobina A_{1c}, HbA_{1c}) se utiliza para describir una serie de componentes menores estables formados lentamente no enzimáticamente de hemoglobina y glucosa. La velocidad de la formación es directamente proporcional a la concentración ambiental de glucosa. En virtud de que los eritrocitos son permeables a la glucosa, y que la vida media de los mismos es de 120 días, su determinación representa el grado de control de la glucemia durante los tres meses previos, constituyendo una herramienta útil para conocer la existencia de hiperglucemia previa. Se ha demostrado que los niveles de HbA_{1c} en los estadios de alteración del metabolismo de los carbohidratos subclínica (glucemia de ayuno alterada, intolerancia a la glucosa) son un fuerte predictor de complicaciones cardiovasculares.

El reporte de Comité Internacional de Expertos concluye que, sobre el rol de la determinación de HbA_{1c} en el diagnóstico de diabetes, a partir de 6% existe glucemia de ayuno alterada e intolerancia a la glucosa y se eleva la prevalencia de retinopatía diabética:

- “No existe determinación alguna que pueda ser considerada como un estándar de oro para el diagnóstico de diabetes y su relación con la presencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares.

- Una prueba que determine la exposición crónica a la glucosa es más fidedigna para el diagnóstico de diabetes que una determinación aislada.
- La medición de la HbA_{1c} representa una medida real de la glucemia crónica y correlaciona adecuadamente con la presencia de complicaciones crónicas.
- La HbA_{1c} tiene múltiples ventajas técnicas y analíticas sobre las demás pruebas diagnósticas, por lo que puede ser la mejor manera de diagnosticar DM”.

El grupo de consenso estableció una HbA_{1c} > 6.5% en concomitancia de síntomas inequívocos de hiperglucemia, o una glucemia > 200 mg/dL; en caso de no estar presentes estas dos últimas condiciones, el diagnóstico deberá confirmarse con una nueva determinación de HbA_{1c}.

Ante factores que hagan poco fiable o impidan la determinación de hemoglobina glucosilada (hemoglobinopatía, embarazo, etc.) se deberá proceder de manera convencional para realizar el diagnóstico de DM.

En niños y adolescentes se recomienda determinar los niveles de HbA_{1c} cuando exista sospecha de diabetes en ausencia de síntomas clásicos de hiperglucemia o exista una glucemia > 200 mg/dL. Otra de las aportaciones importantes del consenso fue el establecimiento de un nivel de hemoglobina glucosilada para definir pacientes con alto riesgo de DM: HbA_{1c} > 6% pero < 6.5%; no obstante, se enfatiza que esta cifra no debe ser tomada como absoluta e indicativa de inicio de medidas preventivas.

En el estudio UKPDS se demostró que el estricto control de la glucemia disminuye el riesgo de complicaciones microvasculares; el descenso de una unidad porcentual de hemoglobina glucosilada A_{1c} se asoció a una reducción global de 35% del riesgo para enfermedad microvascular.

La DM constituye un elemento del denominado síndrome metabólico, el cual representa un padecimiento heterogéneo cuyos componentes pueden tener variaciones o presentarse en el transcurso del tiempo.

La prevalencia de síndrome metabólico se ha incrementado notablemente en los últimos años y constituye el principal problema de salud; independientemente de su predisposición genética, han contribuido a su desarrollo explosivo el estilo de vida actual, el aumento en la sobrevida, el sedentarismo, la dieta con elevado consumo de carbohidratos y grasa, el sobrepeso y la obesidad. Es una entidad que se inicia en los primeros años de vida, y es más evidente en los familiares de pacientes con elevado riesgo cardiovascular. La importancia clínica del síndrome metabólico es su impacto en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Este síndrome incluye una serie de trastornos, como hiperglucemia, dislipidemia, hiperuricemia, hipertensión arterial sistémica, factores protrombóticos, obesidad central, acantosis *nigricans*, y poliquistosis ovárica, que conducen al desarrollo de

aterosclerosis. La identificación temprana de cualquiera de estos componentes permite establecer un diagnóstico precoz, y la prevención secundaria de los mismos puede modificar su historia natural. Datos obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud muestran que para la población en México el perímetro de cintura considerado como de alto riesgo corresponde a > 90 cm en los hombres y > 80 cm en la mujer.

La relación triglicéridos/colesterol–HDL es un método sencillo de aplicar en la práctica diaria para identificar sujetos con sobrepeso–obesidad que son resistentes a la insulina.

La obesidad es una enfermedad crónica, estigmatizante, con repercusiones en la salud que pueden llegar a ser graves, y disminuye la expectativa de vida en 5 a 20 años. Como parte del síndrome metabólico representa un problema de salud pública a nivel mundial; los costos que generan las enfermedades relacionadas con la obesidad se han triplicado y continúan en aumento.

El tejido adiposo constituye un órgano endocrino que produce citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 6, los cuales pueden influir sobre la insulinoresistencia y la captación de glucosa a nivel tisular, y promover la síntesis de ácidos grasos por el hígado e incrementar la producción hepática de proteína C reactiva.

A nivel del tejido adiposo y el músculo esquelético los macrófagos sintetizan factor de necrosis tumoral alfa, el cual activa al factor nuclear κ B e induce estrés oxidativo que exacerba la oxidación de lipoproteínas de baja densidad y dislipidemia aterogénica, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, disfunción endotelial y aterogénesis.

La frecuencia de sobrepeso en niños y adolescentes se ha triplicado, y hoy en día en México siete de cada 10 niños presentan sobrepeso; hay que resaltar que dos terceras partes de estos niños serán adultos con obesidad, y de continuar esta tendencia pronto el país estará situado como el primer lugar en obesidad a nivel mundial.

La aterosclerosis es una enfermedad frecuente en el mundo moderno. Los cálculos del estudio Framingham indican que cerca de 50% de los varones y 30% de las mujeres padecerán enfermedad coronaria a lo largo de su vida. En México la cardiopatía isquémica y la DM constituyen la principal causa de muerte en la población adulta.

Esta patología muestra un incremento mundial, favorecido por aumento en la expectativa de vida, aumento en la población, así como la urbanización, y modificado por el desarrollo de la obesidad (figura 1–2).

La piedra angular del manejo de los trastornos glúcidos y metabólico, independientemente de su etapa evolutiva dentro de su historia natural, son los cambios en el estilo de vida, especialmente la disminución en el aporte calórico. Las dietas hipocalóricas bajas en carbohidratos han demostrado ser efectivas, seguras y de

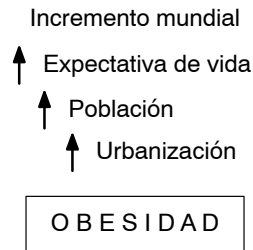


Figura 1–2. La obesidad es producto del dinamismo poblacional, favorecido por el incremento en la expectativa de vida y la urbanización.

bajo costo. Las dietas bajas en carbohidratos, comparadas con las convencionales, tienen un mejor efecto sobre el control glucémico, disminuyen los niveles de triglicéridos tanto basales como posprandiales, e incrementan el colesterol de alta densidad.

Es importante prestar atención a los problemas de sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico desde etapas tempranas de la vida. Los primeros meses de vida son críticos para el desarrollo de obesidad. En 1980 se reporta que en los primeros meses de vida existía 10.4% de obesidad y en 2001 se elevó hasta 17%.

El exceso de peso durante la infancia y adolescencia predispone, durante la etapa adulta, la instauración de obesidad, DM e incremento de las complicaciones cardiovasculares.

La prevención debe incluir la salud de la madre gestante, edad, sobrepeso/obesidad, endocrinopatías, dislipidemia, hipertensión arterial, nutrición y, muy importante, el desarrollo del recién nacido, el lactante, el niño sano y el adolescente (figuras 1–3 y 1–4).

El conocimiento del proceso fisiopatogénico que conlleva a la instauración de la DM ha progresado, y se han agregado a los defectos básicos: falla de célula beta, incremento en la producción hepática de glucosa y reducción de la captación muscular de glucosa; defectos múltiples que traducen actualmente una fisio-

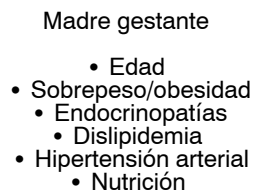


Figura 1–3. El periodo gestacional es un punto crítico para el desarrollo futuro del individuo; varios factores influyen sobre la memoria metabólica que se transmitirá al producto, haciendo imperativa su evaluación y cuidado durante esta etapa.

El desarrollo...

- Recién nacido
- Lactante
- Niño sano
- Adolescencia
(ovario poliquístico)

Figura 1–4. La diversas etapas evolutivas del individuo representan periodos en los que deberán establecerse estrategias preventivas del trastorno metabólico, enfocadas a mantener un estilo de vida saludable: actividad física regular y alimentación saludable.

patogenia compleja donde se involucran defectos a nivel del tejido adiposo: lipólisis incrementada; intestinal: disminución en la síntesis de incretinas; célula alfa: aumento en la producción de glucagón; renal: aumento en la reabsorción renal de glucosa; cerebral: disfunción de neurotransmisores, secundario a insulinoresistencia cerebral, encargados de la regulación de la ingesta calórica.

No obstante los avances en el conocimiento de la enfermedad, los estudios sistemáticamente demuestran la importancia de los cambios en el estilo de vida para la prevención de este problema.

Recientemente se publicaron los resultados del seguimiento a largo plazo del Programa de Prevención de Diabetes (DPP), que señalan que la restauración de la glucorregulación normal puede lograrse con la pérdida ponderal, una alimentación saludable y ejercicio, especialmente cuando estos cambios se implementan en etapas tempranas durante su evolución natural. La pérdida ponderal es el objetivo más importante de los cambios en el estilo de vida, demostrándose una reducción del riesgo de diabetes de 16% por kilo de peso perdido, buscando intencionadamente la pérdida de tejido graso visceral. Estos cambios conllevan a una mejoría en la secreción insulínica y concomitantemente a la reversión de las alteraciones metabólicas.

La prevención de la diabetes está fundamentada en el mantenimiento o la restauración de la regulación glucídica, y algunos factores relacionados con esta última son modificables y otros no (edad y senilidad/agotamiento de célula beta). No obstante, en otras circunstancias deben establecerse cambios en el estilo de vida, instaurando un régimen alimenticio saludable que conlleve pérdida ponderal en etapas tempranas de la vida, antes que los cambios propios de la edad ocurran. Esta es la mejor estrategia para la prevención de la DM.

REFERENCIAS

1. **DeFronzo RA:** Banting lecture: From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes* 2009;58:773–794.
2. **Aroda VR, Ratner R:** Approach to the patient with prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3259–3265.

3. **Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, Bergman DA, Bloomgarden ZT *et al.***: Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia—when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocrine Practice* 2008;14(7): 933–946.
4. The International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A_{1c} assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1–8.
5. **Perreault L, Khan SE, Christophi CA, Knowler WC, Hamman RF**, and The Diabetes Prevention Program Research Group: Regression from pre-diabetes to normal glucose regulation in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2009;32:1583–1588.

Glucosa: amiga o enemiga

*Andrés Muñoz Solís, Marisela Jiménez Sánchez,
Roberto Mora Huerta, América Laura Hidalgo Ortiz, Danely Montoya*

INTRODUCCIÓN

La sociedad actual ha cambiado notablemente su forma de alimentarse, pues ingiere comida industrializada en la que los alimentos contienen una gran cantidad de carbohidratos, los cuales no son fácilmente utilizados (por el exceso en los mismos o por la falta de actividad física que ayude a emplearlos), por lo que la glucosa y el grupo de carbohidratos se han convertido en la principal fuente de energía del ser humano. Si se ingieren en una cantidad adecuada son favorables, pero en exceso se vuelven dañinos, por eso este capítulo trata primero de enfocar la atención en el grupo de carbohidratos, posteriormente en el metabolismo fisiológico de los mismos y por último en el metabolismo, en una vía considerada como patológica; el objetivo es comprender y analizar lo que ocurre dentro de nuestro organismo al ingerir los carbohidratos en sus diferentes formas.

FAMILIA DE LOS CARBOHIDRATOS

Definición

Son compuestos orgánicos de carbono, hidrógeno y oxígeno, y por su estructura química se dividen por alto contenido energético y rutas anabólicas, la biosíntesis

se efectúa mediante los componentes celulares con funciones específicas al momento de ser consumidos en los alimentos.

Clasificación

Se clasifican de acuerdo a la estructura química del alimento y la rapidez con la cual se digiere y absorbe el azúcar, que pueden ser azúcares simples y azúcares complejos.

Funciones

- 1. Energética:** aportan cuatro calorías por gramo, se almacenan en el hígado y los músculos, se recomienda una ingesta diaria de 100 g para mantener los procesos metabólicos.
- 2. Ahorro de proteínas:** si el aporte de carbohidratos es insuficiente, se utilizan las proteínas, regulando su función plástica.
- 3. Regulación del metabolismo de las grasas:** en caso de ingestión deficiente de carbohidratos las grasas se metabolizan anormalmente, acumulándose en el organismo en cuerpos cetónicos, provocando cetosis.

Estructura química

Azúcares simples

- **Monosacáridos.** Son la fuente principal de combustible para el metabolismo (la glucosa es la más importante en la naturaleza y en la biosíntesis).
- **Disacáridos.** Son glúcidos formados por dos moléculas de glucosa y fructuosa, y al hidrolizarse producen monosacáridos libres: la sacarosa, el disacárido más abundante, la lactosa, compuesto por una molécula de galactosa y glucosa, y la maltosa, por dos glucosas enlazadas.

Azúcares complejos

- **Polisacáridos.** Se presentan en forma de amilosa (cadenas rectas de unidades de glucosa) y de amilopectina (cadenas ramificadas) insolubles en agua fría, y cuando se cosen se hinchan y gelatinizan.
Estructura química de azúcares simples y azúcares complejos funciones y fuentes (Anexo I).

Índice glucémico

Otra forma de clasificación de los carbohidratos es el índice glucémico (IG), que se define como una medida numérica de qué tan rápido los carbohidratos que contiene un alimento se convierten en glucosa en la sangre.

Mientras más bajo es el número más lentamente se convierte un alimento en glucosa; algunos alimentos con índice glucémico bajo son: habichuelas, lentejas, aceitunas, maní, nueces, avena, yogurt, fresas, y ciruelas; y con índice glucémico alto: arroz blanco, dátiles, bananas, hojuelas de maíz (Corn Flakes®), crema de trigo, papas.

ANEXO I. CÁLCULO NUTRICIONAL, TENIENDO EN CUENTA EL ÍNDICE Y LA CARGA GLUCÉMICA

Desayuno	Cantidad	IG	CG	Azúcar	Proteínas	Grasas	Kilocalorías
Sandwich							
Pan integral	52 g	142	18	25	2	1	117
Jamón de pierna	30 g	0	0	0	7	2	46
Queso panela	30 g	0	0	0	6	5	69
Aguacate	15 g	0	0	1	0	2	22
Lechuga y jitomate	250 g	4	4	10	0	0	40
Leche entera	150 mL	27	3	12	9	8	156
Jugo de naranja	250 mL	50	13	25	0	0	100
Total		223	38	73	24	18	550
Fórmula dieto-sintética (FDS)							
					FDS		
		Gramos			Kilocalorías parciales		
Azúcar		73			292		
Proteínas		24			96		
Grasas		18			162		
Total					500		

El índice glucémico puede variar por varios factores, p. ej., mientras más maduro esté el alimento y con mayor tiempo de cocción, mayor será el índice glucémico. Al combinar distintos alimentos en una misma comida el índice glucémico será distinto al del consumo de alimentos individuales; sin embargo, el índice glucémico es una herramienta útil para clasificar el impacto de la ingesta diaria

de carbohidratos, aunque no es útil conseguir todos los valores individuales del índice glucémico, por lo tanto no cualquier alimento se considera en el conjunto de la dieta, ya que no depende de la variedad y de la forma en que se prepara, sino también de los componentes de los alimentos; así, en humanos que consumen dietas de índice glucémico alta y bajo no se aprecian diferencias significativas y niveles plasmáticos de glucosa o insulina.

Se han publicado tablas con los valores del índice glucémico para diversos alimentos,³ las cuales pueden servir de referencia para elaborar dietas basadas en alimentos de bajo índice glucémico, pero dada la complejidad de este método, se puede proponer como regla reducir:

- El consumo de alimentos con azúcar añadido, como pueden ser los refrescos (bebidas carbonatadas, bebidas a base de cola, etc.), zumos azucarados, salsas comerciales (de tomate, etc.).
- La ingestión de alimentos elaborados con harinas refinadas.
- La ingestión de alimentos a base de féculas añadidas o el consumo de patatas.
- El consumo de alimentos muy procesados, siendo preferibles los alimentos con un tratamiento tecnológico mínimo.

Fundamento científico

- Se ha observado que los niveles plasmáticos de insulina varían en la fase posprandial según el índice glucémico asociado a los alimentos consumidos. No obstante, hay que señalar que el índice glucémico de un alimento no depende sólo de la cantidad y el tipo de glúcido contenido en el alimento, sino también de la presencia de otras sustancias (grasa, proteína y fibra dietética).
- El principal objetivo de esta dieta es evitar las elevaciones bruscas del nivel de insulina en la sangre y procurar mantenerlo lo más estable posible. Aunque existen estudios referentes a los efectos de los alimentos, según su índice glucémico, sobre la glucemia y la insulinemia posprandial, hay que tener en cuenta que tales estudios tienen una aplicación muy limitada, pues se basan en investigaciones sobre alimentos concretos. Su extrapolación y su aplicación práctica en la dieta es muy limitada, e incluso cuestionada, en la comunidad científica.¹ Además, se discute su interés para los diabéticos (ver el documento de consenso de la *American Diabetes Association*, 2008).²

Un aspecto que hay que tener en cuenta con respecto a las dietas con un IG bajo es que no son dietas cetogénicas. Por otra parte, como se ha indicado antes, dise-

ñar dietas según el IG de los alimentos no siempre es la intervención terapéutica más efectiva en determinadas situaciones patológicas (especialmente en la diabetes).⁴ Aunque es posible que las dietas basadas en el consumo de alimentos de bajo índice glucémico tengan efectos beneficioso para la salud⁵ (p. ej., para la pérdida de peso en situaciones de sobrepeso o de obesidad⁶ y su mantenimiento a largo plazo, y parecen ser más eficaces que las dietas cetogénicas), siempre es recomendable consultar a un experto en nutrición para asesorarse sobre este tipo de dietas.

EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y DE LOS CARBOHIDRATOS EN GENERAL (LA VÍA AMIGA)

En este capítulo se analiza el metabolismo de los carbohidratos, las vías de reacciones por las cuales la glucosa se degrada anaeróbica y aeróbicamente. Asimismo, se estudia el proceso por el cual los seres humanos invierten la secuencia glucolítica y pueden sintetizar carbohidratos a partir de moléculas más simples, como el ácido láctico. Se aborda también la degradación del glucógeno y la entrada de residuos de azúcar en la secuencia glucolítica, así como los mecanismos que regulan estos procesos en la célula intacta. Se describe además el mecanismo de secreción de insulina y las mediciones de la función de la célula beta del páncreas, tanto en sujetos sanos como en pacientes con diversas enfermedades, y los mecanismos de acción de la insulina.

Los carbohidratos son una fuente importante de energía para los seres vivos. Para satisfacer las demandas energéticas del organismo durante los ciclos de alimentación, ayuno y respuesta a la actividad física, la glucosa se obtiene de tres fuentes: la absorción intestinal de los alimentos, la glucogenólisis y la gluconeogénesis.

La secuencia de reacciones por las cuales la glucosa sufre reacciones enzimáticas para su descomposición dando origen a piruvato, se denomina glucólisis; esto se refiere a la producción de dos moléculas de ácido láctico a partir de la degradación parcial de una molécula de glucosa, para formar alanina o convertirse en acetil-CoA que se oxida en el ciclo del ácido tricarboxílico, dando origen a dióxido de carbono y agua. En esta vía metabólica la insulina estimula la actividad de dos enzimas importantes en este proceso, la hexocinasa y la 6-fosfofructocinasa, en el músculo esquelético y el tejido adiposo.

Sin embargo, los monosacáridos diferentes a la glucosa también pueden ser degradados por esta vía, siempre y cuando puedan ser convertidos en un intermediario de esta secuencia. En esta vía están implicadas diez reacciones, en las primeras cuatro la glucosa es fosforilada y convertida en gliceraldehído-3-fosfato.

Esta reacción es catalizada y regulada por dos enzimas distintas, una llamada hexocinasa y otra glucocinasa. La primera se encuentra en todas las células que utilizan glucosa, pero sólo en el hígado se encuentra la glucocinasa, que tiene la importante función de eliminar el exceso de glucosa al torrente circulatorio y el almacenamiento de este azúcar en forma de glucógeno.

También esta vía metabólica puede llevarse a cabo a partir de otros compuestos distintos al ácido láctico para producir glucosa, como el ácido pirúvico y el oxaloacetato. Varios aminoácidos (alanina, cisteína, serina, ácido aspártico) originan piruvato y oxaloacetato, pero esto ocurre sólo durante la inanición o en otras condiciones de desgaste, cuando el organismo requiere con urgencia glucosa y no tiene otra fuente distinta a las proteínas disponibles. En condiciones de ayuno prolongado o en pacientes con diabetes mellitus no controlada la movilización de lípidos es muy acelerada, dando lugar a un exceso de ácidos grasos libres al hígado. En esta situación el hígado sintetiza cuerpos cetónicos por la abundante presencia de la acetil-CoA, un subproducto de la incompleta beta-oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. Estos cetoácidos (acetoacetato, beta-hidroxi-butilato y acetona) pueden ser utilizados como combustible por el músculo esquelético y el corazón, y bajo condiciones extremas el cerebro también utiliza los cuerpos cetónicos como fuente de energía.

Otra función importante de la glucólisis es producir varios compuestos específicos requeridos por la célula para su crecimiento y desarrollo; así, esta vía desempeña una importante función tanto anabólica como catabólica.

En el hombre, como en otros seres vivos, el glucógeno se encuentra en la mayoría de los tejidos, pero casi dos terceras partes del glucógeno corporal se encuentra en el músculo esquelético, donde funciona como una fuente de energía fácilmente disponible para la contracción muscular durante el ejercicio. La mayoría del glucógeno restante se encuentra en el hígado, donde se utiliza para mantener la concentración de glucosa en la sangre.

El músculo esquelético, con su bajo suministro de oxígeno pero rico en enzimas glucolíticas, utiliza la glucólisis para satisfacer sus necesidades de ATP a corto plazo. Al hacerlo, el músculo produce cantidades relativamente grandes de ácido láctico, que es secretado en la sangre y transportado al hígado, donde casi 80% del ácido láctico es resintetizado en glucosa y devuelto al músculo para la síntesis de glucógeno, el 20% restante de la oxidación se lleva a cabo mediante el ciclo del ácido tricarbóxico, que proporciona la energía necesaria para invertir la glucólisis y convertir la mayor parte del ácido láctico de nuevo en glucógeno.

El ciclo del ácido tricarbóxico o ciclo del ácido cítrico es el proceso por el cual la porción acetilo de la acetil CoA se oxida completamente hasta bióxido de carbono y H₂O. La acetil CoA es un metabolito compartido por el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y algunos aminoácidos, que sirve como combustible de este ciclo. Los átomos de carbono de la acetil CoA provienen de carbohi-

dratos vía el ácido pirúvico producido en la glucólisis después de entrar a las mitocondrias o el catabolismo de ácidos grasos o ciertos aminoácidos. Las enzimas que catalizan este ciclo se localizan en dos partes distintas de la célula, en el citosol y en las mitocondrias, por lo que su localización en estos organelos, permite la interacción directa de los pares de electrones removidos durante la oxidación de los intermediarios del ciclo con la cadena de transporte de electrones mitocondriales y la reducción final del oxígeno.

La glucogenólisis (degradación del glucógeno, la forma de almacenamiento de la glucosa), ocurre en la mayoría de los tejidos del cuerpo; sin embargo, sólo el hígado y los riñones expresan la enzima glucosa-6-fosfatasa, necesaria para la liberación de glucosa al torrente circulatorio, y la insulina en estos órganos produce inhibición de la glucógeno fosforilasa. En cambio, la gluconeogénesis (síntesis de glucosa a partir de precursores derivados de carbohidratos, proteínas y lípidos) también se lleva a cabo en estos órganos, pero el hígado es responsable de la mayor parte de la producción de glucosa en una noche de ayuno, y el riñón participa sólo de 10 a 20%.

Los incrementos en la concentración de glucosa en sangre causa una rápida secreción de insulina en pulsos en los primeros tres a cinco minutos, debido a la liberación de insulina almacenada en los gránulos en el interior de la célula beta, y disminuye diez minutos después (primera fase de liberación de insulina). Si la concentración de glucosa en sangre continua elevada, entonces el aumento de la secreción de insulina se mantiene (segunda fase de liberación de insulina). Este incremento sostenido se debe tanto a la liberación de insulina almacenada en los gránulos como a la nueva síntesis de insulina. Una disminución seguida de la falta de secreción de insulina en la primera fase en respuesta al incremento de glucosa es una característica fisiopatológica temprana de la disfunción de las células beta en pacientes con diabetes tipo 2, lo cual ocurre durante el ayuno, cuando se reportan concentraciones de glucosa sérica entre 100 a 115 mg/dL.

La insulina afecta directa o indirectamente la función de prácticamente todos los tejidos en el cuerpo. Sin embargo, en los tres tejidos principales responsables de almacenamiento de energía, el hígado, el músculo y el tejido adiposo, esta hormona tiene una serie de efectos sobre el metabolismo de la glucosa, como la inhibición de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, aumento del transporte de glucosa en grasa y músculo, aumento de la glucólisis en grasa y músculo, y estimulación de la síntesis de glucógeno.

Una vez transportada la glucosa a las células, puede ser almacenada en forma de glucógeno o puede someterse a la glucólisis. En condiciones euglucémicas después de una comida, la mayor captación de glucosa mediada por la insulina se produce en el músculo esquelético y el tejido adiposo por los glucotransportadores GLUT4, que facilitan la entrada de glucosa en la membrana celular de estos tejidos; sin embargo, el tejido adiposo sólo contribuye en menos de 10%, pero

en este tejido también se promueve indirectamente la utilización de glucosa a través de la inhibición mediada por la insulina de la lipólisis.

La insulina es sintetizada como preproinsulina en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso, se fragmenta y da origen a la proinsulina, la cual es transportada al aparato de Golgi, donde se empaqueta en gránulos secretores situados cerca de la membrana celular. La proinsulina se escinde en cantidades equimolares de insulina y péptido C en los gránulos de secreción. El proceso de la secreción de insulina es pulsátil, con una periodicidad de 9 a 14 min; la pérdida de esta secreción es uno de los primeros signos de disfunción de las células beta en pacientes destinados a desarrollar diabetes.

El principal regulador de la secreción de la insulina es la glucosa, que actúa directa e indirectamente mediante el aumento de la acción de la insulina y otros secretagogos. La glucosa es absorbida por las células beta a través de transportadores de glucosa (GLUT2, cuya expresión se incrementa por la exposición crónica a elevadas concentraciones de glucosa). Al incrementar las concentraciones intracelulares de ATP, se cierran los canales de potasio dependiente de ATP, localizados en la membrana de las células beta, causando una despolarización de la membrana y el influjo de calcio. El incremento de calcio libre intracelular promueve la marginación de los gránulos de secreción, su fusión con la membrana celular y la liberación de su contenido al espacio extracelular. La superficie extracelular de los canales de potasio dependientes de ATP contiene receptores que se unen a las sulfonilureas, los cuales, al activarse por estos medicamentos, facilitan el cierre de los canales y aumentan la secreción de insulina, de ahí su utilidad en el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2.

La glucosa es una fuente rápida e importante de energía. Causa satisfacción y alegría, además se ha utilizado como un premio, ya que los alimentos ricos en azúcar son llamativos a los sentidos, alegran la vista, endulzan el paladar. Es elemento central en un festejo, en un premio: “si te portas bien te regalo un dulce, una paleta”, “te voy a llevar unas galletas o unos chocolates a mi abuelita”, “voy a aprender repostería fina cuando me case”, “voy a hacer unas galletitas para demostrar amor a mi familia”, es impensable que falte el pastel de cumpleaños.

Cuando a una persona se le diagnostica diabetes siente que se le viene el mundo encima, y en gran parte porque cree que su estilo de vida va a cambiar radicalmente, que tiene que cortar con todo lo que lo ha definido hasta el momento, que va a ser difícil rechazar lo que sus amigos o su familia le ofrecen, teme convertirse en un ermitaño, en una isla, sometido a una dieta rigurosa y segregado del núcleo familiar. Tanto el paciente como el médico deben profundizar en sus conocimientos de la glucosa. La glucosa pertenece a la familia de los carbohidratos, es una hexosa (cuadro 2-1).

Para fines del capítulo sólo se considerará la fisiología de la glucosa, por ser el carbohidrato más importante (figura 2-1).

Cuadro 2-1.

Hexosas	Origen
Glucosa	Frutas, almidones, lactosa, maltosa
Fructuosa	Frutas
Galactosa	Lactosa
Manosa	Maná

Los azúcares se ingieren en forma de polisacáridos, que son metabolizados por las enzimas del sistema digestivo, fragmentándose paulatinamente hasta lograr su absorción. Por medio de la circulación portal la glucosa llega al páncreas, donde se produce insulina en las células β (beta) de los islotes de Langerhans. La glucosa es el principal estímulo para la liberación de insulina (secretagogo); otros estímulos son aminoácidos y ácidos grasos. Cuando en la alimentación hay exceso tanto de glucosa como de ácidos grasos (lo cual es típico en la población de México), se presentan los fenómenos de glucotoxicidad y lipotoxicidad, que dificultan el trabajo de las células β, y al persistir este fenómeno se va deteriorando la función y tienen un papel importante en la génesis de la resistencia a la insulina.

En forma fisiológica la insulina se libera en dos fases: la fase rápida corresponde a la insulina previamente formada y almacenada, y la fase lenta corresponde a la insulina de nueva formación (figura 2-2). En un paciente diabético se pierde la primera fase de secreción de insulina aun antes de realizarse el diagnóstico, y esto sólo se puede detectar en estudios de investigación.

La insulina permite que la glucosa ingrese a la célula y aporte energía. Cuando hay exceso de materia prima (glucosa), se inician otras vías metabólicas, puesto que la insulina es una hormona anabólica, la más potente de todas (figura 2-3), esto es, tiende a guardar el exceso de energía; al llenarse los depósitos de hígado a músculo, la energía se guarda en el tejido graso, cuya capacidad no tiene límites.

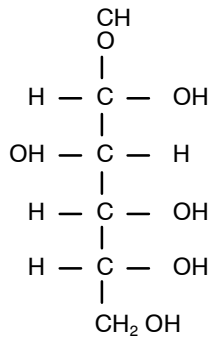


Figura 2-1. Estructura de la glucosa.

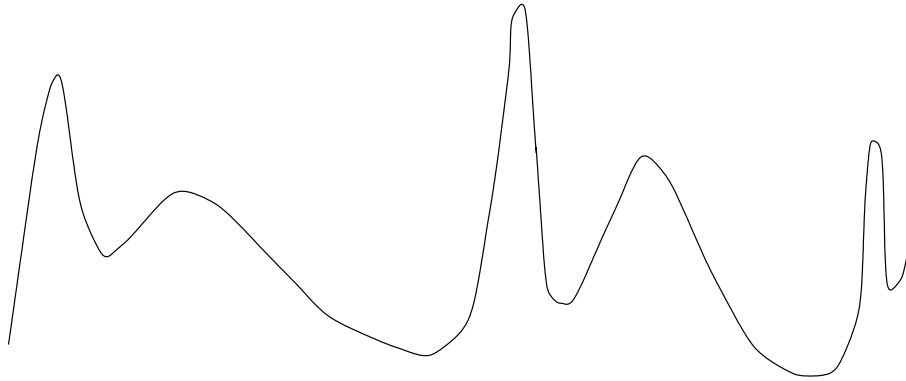


Figura 2–2. Fases de secreción de insulina.

Cuando falta la insulina se produce glucólisis, glucogenólisis, lipólisis y proteólisis; que se traduce clínicamente como astenia, adinamia, cetosis y poliuria. El paciente puede llegar a presentar una fase catabólica y perder mucho peso sin estar llevando ningún plan de alimentación, y esto es un indicio clínico que está avisando que el paciente requiere terapia con insulina.

MAP–cinasa (MAPK) y glucosa ¿la vía enemiga?

Las MAP cinasas (MAPK), proteínas activadas por mitógenos, son una familia de fosfatasa específicas que fosforilan tanto residuos de tirosina como de serina–treonina en células de mamíferos. El mitógeno es una sustancia que las activará e inducirá proliferación y diferenciación celular; algunos de ellos son insulina, factores de crecimiento, etc.



Glucogenogénesis

Glucogenogénesis

Inhibición de lipólisis
Almacena triglicéridos

Figura 2–3. La insulina es una hormona anabólica.

Las MAPK actúan en la regulación de p38, ERK1/2 y JNK, vías de señalización que son inducidas por factores de crecimiento, estrés celular y citocinas inflamatorias.¹⁷⁻²²

Las MAPK regulan funciones como la captación de glucosa, la síntesis de glucógeno, la transcripción y regulación génica, síntesis de proteínas e hipertrofia muscular.

Las células endoteliales expresan varias MAPK, incluyendo MAPK-1 y MAPK-3. La MAPK-3 es una fosfatasa citosólica con objetivos sobre ERK-1/2. El óxido nítrico regula a la baja la expresión de MAPK-1. Vollmer y col. han reportado que la inducción de MAPK-1 es antiinflamatoria en el endotelio.²²

Es probable que la glucosa y sus metabolitos realicen sus efectos adversos a través de la alteración en la señalización de las vías de traducción, las cuales son usadas por células vasculares para realizar sus funciones y mantener la integridad celular. Se ha identificado recientemente que la activación de PKC, especialmente la isoforma β , puede ser responsable de la disfunción observada en la diabetes. Algunos de esos cambios en las células vasculares son incremento en la contracción, proliferación celular, permeabilidad y matriz extracelular y producción de citocinas.²⁰

Varias señales de las vías de traducción son mediadas por las MAPK; algunos estudios han mostrado que son activadas por múltiples cascadas de fosforilación después de la unión del ligando a su receptor y transmite señales al citosol y al núcleo.²⁰

La MAPK clásica regulada por ERK-1 y 2 es activada a través de Ras por hormonas y factores de crecimiento, llevando a proliferación celular y diferenciación por estímulo de factores de transcripción que inducen la expresión de c-Fos y otros genes responsables de crecimiento.²⁰

Haneda y col. mostraron que altos niveles de glucosa fosforilan a ERKs al activar PKC en células del glomérulo y el mesangio de ratas.²⁰

Dos vías adicionales de señalización de traducción han sido identificadas, c-jun proteína cinasa NH2 (JNK) y MAPK p38. Estas son activadas fuertemente por estrés ambiental, factores como luz ultravioleta, oxidantes, lipopolisacáridos, estrés osmótico, golpe de calor y citocinas proinflamatorias, como TNF- α e IL-1, llevando a alteraciones en el crecimiento celular, productos prostanoides y otras disfunciones celulares.²⁰

MAPK, glucosa y músculo esquelético

El músculo esquelético es el sitio primario de disposición de glucosa mediada por insulina, la cual representa 70 a 80% de la disposición posprandial de glucosa, siendo fundamental en la homeostasis de la misma.

La insulina y el ejercicio con importantes estimulantes fisiológicos de la captación de la glucosa en el músculo esquelético.¹⁷

El mecanismo de la captación de la glucosa estimulada por la insulina ha sido bien descrito y es dependiente de la fosfatidil inositol 3-cinasa (PI3-K), y se realiza a través de la disminución de la proteína cinasa B (Akt).¹⁷

Estudios *in vivo* revelan que la resistencia a la insulina en el músculo esquelético es el primer defecto medible en la diabetes mellitus 2.²¹

El transporte de glucosa estimulado por insulina es llevado por la translocación del GLUT4 de las vesículas almacenadas intracelularmente a la membrana plasmática.²¹ El mecanismo por el cual el ejercicio estimula la captación de glucosa es poco entendido.

El ejercicio, como correr o nadar, y el estímulo eléctrico del músculo para inducir contracción incrementa la actividad en el transporte de glucosa en el músculo esquelético.¹⁹ El efecto agudo de contracción muscular en el transporte de glucosa es independiente del efecto de la insulina y revierte rápidamente después del cese de la actividad contráctil.

Se sabe que el GLUT4 es sólo parcialmente activo después de la translocación a la superficie celular; esto se basa en el hallazgo de que al inhibir MAPK p38 con SB-203580 o con la expresión de una mutación dominante en p38, se reduce el transporte de glucosa estimulado por insulina, afectando en 50% la translocación de GLUT4.¹⁹

La MAPK p38, una proteína cinasa de serina-treonina que responde al estrés oxidativo, puede estimular la captación de glucosa mediada por insulina. Algunos estudios sugieren que la MAPK p38 puede mediar la captación de glucosa, vía cinasa activada por AMP (AMP-K) o vía ROS (especies reactivas de oxígeno). El estiramiento del músculo esquelético incrementa la disposición de glucosa; esta respuesta aparentemente es mediada por ROS endógenas y señalización de MAPK p38. La fuerza desarrollada durante la contracción es directamente proporcional a la captación de glucosa.¹⁷

En un estudio, donde realizaron el acortamiento del músculo o disminuyeron el voltaje del estímulo eléctrico, generando así menos fuerza muscular, observaron una disminución de la captación de glucosa mediada por la contracción.

Un candidato para la captación de glucosa vía respuesta al ejercicio es la MAPK p38. En estudios en células hepáticas de ratas la MAPK p38 inhibió la captación de glucosa mediada por ACIAR (5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleósido), que estimula el transporte de glucosa. En el músculo la captación de glucosa estimulada por ROS exógenos es dependiente de MAPK p38. En respuesta al estiramiento muscular, el incremento temprano y sostenido de la fosforilación de MAPK p38 precede la fosforilación de AMPK. Se han encontrado dos distintos inhibidores de MAPK p38 que impiden la captación de glucosa en respuesta al estiramiento.¹⁷

Parece que la estimulación del transporte de glucosa por insulina o por la contracción es un proceso de dos pasos: el primero la translocación de GLUT4, y el segundo la activación de GLUT4.¹⁹

Se ha demostrado que la contracción muscular que lleva a la activación de p38 y que el incremento en la fosforilación de p38 inducida por el ejercicio en el músculo esquelético persisten al menos 3 h después del cese del ejercicio, y el efecto agudo del ejercicio en el transportador de glucosa es suficientemente largo para que desaparezca.¹⁹

Estudios *in vitro* de cultivos de músculo esquelético han mostrado que la contracción estimulada por la captación de glucosa es independiente de PI3-K.¹⁷

Una vía de señalización alterna es la que envuelve ROS, incluyendo aniones superóxido, peróxido de hidrógeno y sus derivados redox. Bajos niveles de ROS exógeno estimulan la captación de glucosa por los adipocitos, miocitos cardiacos, miotubos del músculo esquelético y músculos esqueléticos aislados. La actividad contráctil lleva al incremento de ROS por el músculo esquelético. El estímulo mecánico, la contracción y el estiramiento, incrementa la captación de glucosa, la producción de radicales libres y la síntesis de proteínas por el músculo. Hay dos mecanismos propuestos por los cuales puede regularse el mecánico: el primero es calcio-dependiente, mediante el cual la despolarización del plasma y las membranas tubulares preceden la contracción, estimulando el retículo sarcoplásmico a liberar calcio y la translocación del GLUT4; el segundo es dependiente, donde el estiramiento lleva a una mecanismo de retroalimentación subordinado a las necesidades metabólicas. Durante la contracción el músculo se activa, hay cambios rápidos de calcio y el consumo de ATP es alto, con acumulación de productos metabólicos y ROS.¹⁷

Además de las vías independientes de PI3-K, que llevan al incremento en la translocación de transportadores de glucosa, hay varios mecanismos independientes que mejoran la actividad de los transportadores de glucosa. Un estudio reciente sugiere que el transporte de glucosa estimulado por insulina está regulado no sólo por la translocación de transportadores, lo cual es mediado por insulina a través de PI3-K después de la activación de los transportadores insertados en la membrana, sino que requiere de MAPK p38. La 2 anisomicina, un activador de c-Jun cinasa y MAPK p38, estimula el transporte de glucosa por un mecanismo que no envuelve el aumento en la translocación de los transportadores de glucosa, sino que estimula los transportadores una vez insertados en la membrana plasmática.¹⁸

Breves periodos intermitentes de isquemia y reflujo, llamados preconditionamiento isquémico, han mostrado que protegen el miocardio contra lesiones producidas por un periodo de isquemia sostenido. El preconditionamiento ha mostrado reducir el tamaño del infarto, las arritmias y la disfunción contráctil posisquemia. Intensas investigaciones de los mecanismos responsables para los

efectos protectores del preconditionamiento han revelado numerosos mediadores potenciales y reguladores negativos, y también que reduce la producción de lactato y atenúa la caída del pH intracelular durante el periodo de isquemia sostenida, y que mejora la captación de glucosa. Sin embargo, se ha mostrado que en el preconditionamiento el incremento en la captación de glucosa se bloquea al adicionar SB202190, un inhibidor de MAPK p38, sugiriendo un papel de MPK p38 en la estimulación de transportadores de glucosa mediado por estrés.¹⁸

El óxido nítrico, la hipoxia, la isquemia, los ésteres de forbol, la adenosina y los agonistas adrenérgicos β y α estimulan el transporte de glucosa por mecanismos que no son bloqueados al inhibir PI3-K.¹⁸

La anisomicina, un potente activador de MAPK p38, incrementa la sensibilidad a la insulina mediante el transporte de glucosa por activación de p38 en el músculo esquelético. Han sido identificadas cuatro isoformas de MAPK p38 en el músculo esquelético α , β , δ y γ . Algunos estudios han demostrado que la activación de MAPK p38 interviene en la estimulación del transporte de glucosa mediado por insulina y la contracción. Al inhibir la activación de p38 se afecta casi 50% de la translocación de GLUT4 a la superficie celular. El GLUT4 translocado a la superficie celular es sólo parcialmente activo y necesita un segundo paso que envuelve la activación de MAPK p38 por insulina o la contracción para activar totalmente a GLUT4.¹⁹

MacFarlane y col. reportaron que los niveles elevados de glucosa incrementaban la actividad de MAPK p38, en paralelo con elevación de DAG por síntesis *de novo* en las células β pancreáticas. Parece que las células vasculares y las células β pancreáticas tienen en común la habilidad de sintetizar *de novo* de DAG y de activar PKC y MAPK p38.²⁰

CONCLUSIONES

La glucosa, al igual que la mayor parte de los carbohidratos, es esencial para mantener el metabolismo del ser humano. A través de la historia su consumo se ha incrementado, incluso a niveles descomunales que no toleramos, iniciando el camino de la resistencia a la insulina y la aparición de diabetes mellitus y sus complicaciones.

En una cantidad adecuada la glucosa actúa como amiga del organismo, pero en grandes cantidades y con factores de riesgo se convierte en nuestra principal enemiga.

REFERENCIAS

1. Food and Nutrition Board (2002/2005): *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate,*

- fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, The National Academies Press, 769.
2. Joint WHO/FAO Expert Consultation: *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases (PDF)*. Geneva, World Health Organization, 2003:55–56.
 3. Joint WHO/FAO Expert Consultation: *Carbohydrates in human nutrition*. Chapter 1. 1998.
 4. **Fessenden RJ, Fessenden JS, Marshall WL**: *Organic chemistry*. Thomson, 1998.
 5. **McMurry J**: *Organic chemistry JTP*. Thomson, 1984.
 6. **Solomons G**: *Fundamentals of organic chemistry*. 4th ed. University of South Florida, 1997.
 7. **Jenkins DJA, Kendall CWC, Augustin LSA, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A, Jenkins AL, Axelsen M**: 2002. Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutrition* 2002;76(Suppl):266S–273S.
 8. **Jenkins DJA, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H et al.**: Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutrition* 1981;34(3):362–366.
 9. **Ludwig DS, Eckel RH**: The glycemic index at 20. *Am J Clin Nutrition* 2002;76(Suppl):264S–265S.
 10. **Theobald HE**: Glycemic index: what's the story? *Nutrition Bull* 2004;29(4):291–294.
 11. **Wolever TMS, Vorster HH, Björck I, Brand Miller J et al.**: Determination of the glycaemic index of foods: interlaboratory study. *Eur J Clin Nutrition* 2003;57(3):475–482.
 12. **Foster Powell K, Holt SHA, Brand Miller JC**: International table of glycemic index and glycemic load values. *Am J Clin Nutrition* 2002;76(1):5–56.
 13. **Wolever TMS**: Low carbohydrate does not mean low glycaemic index. *Br J Nutrition* 2002;87(3):211–214.
 14. **Herrmann TS, Bean ML, Black TM, Wang P, Coleman RA**: High glycemic index carbohydrate diet alters the diurnal rhythm of leptin but not insulin concentrations. *Experiment Biol Med* 2001;226(11):1037–1044.
 15. **Leeman M, Östman E, Björck I**: Glycaemic and satiating properties of potato products. *Eur J Clin Nutrition* 2008;62:87–95.
 16. **Bahado-Singh PS, Wheatley AO, Ahmad MH, Morrison EY, Asemota HN**: Food processing methods influence the glycaemic indices of some commonly eaten West Indian carbohydrate-rich foods. *Br J Nutrition* 2006;96(3):476–481.
 17. **Chambers M, Moylan J, Smith J, Goodyear L, Reid M**: Stretch-stimulated glucose uptake in skeletal muscle is mediated by reactive oxygen species and p38 MAP-kinase. *J Physiol* 2009;587:3363–3373.
 18. **Tong H, Chen W, London R, Murphy E, Steenbergen C**: Preconditioning enhanced glucose uptake is mediated by p38 map kinase not by phosphatidylinositol 3-kinase. *J Biol Chem* 2000;275 (16):11981–11986.
 19. **Geiger P, Wright D, Han DH**: Activation of p38 MAP kinase enhances sensitivity of muscle glucose transport to insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:782–788.
 20. **Igarashi M, Wakasaki H, Takahara N, Ishii H, Jiang Z et al.**: Glucose or diabetes activates p38 mitogen-activated protein kinase via different pathways. *J Clin Invest* 1999;103(2):185–195.
 21. **Krook A, Bjornholm M, Galuska D, Jian X, Fahlman R et al.**: Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000;49:284–291.
 22. **Whetzel A, Bolick D, Hedrick C**: Sphingosine-1-phosphate inhibits high glucose-mediated ERK-1/2 action in endothelium through induction of MAP kinase phosphatase-3. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;296:C339–C345.

Por qué comemos como comemos. De la teoría a la práctica

*Rutila Castañeda Limones, Luis Ignacio Mejía Solís,
Guillermo Granados Jasso*

INTRODUCCIÓN

El resultado del sedentarismo y el aumento del consumo de calorías ha sido el incremento del peso corporal por acumulación de tejido adiposo. Lo anterior ha determinado un cambio en la evolución antropométrica, debido a que estos factores ambientales han dado paso a la obesidad y a la diabetes mellitus tipo 2.

La piedra angular del tratamiento del paciente con DM la constituye la educación en diabetes, y debe individualizarse, como las otras alternativas de tratamiento. El educador en diabetes, que puede ser el médico u otro integrante del equipo multidisciplinario de salud, debe abordar idealmente los siguientes temas:

1. Aspectos generales de la DM, incluyendo factores de riesgo, clasificación y síntomas.
2. Evaluación nutricional y desarrollo del plan de alimentos, la importancia de éstos y de la actividad física.
3. Normas generales para el ejercicio y precauciones para desarrollarlo.
4. Instrucción en relación al efecto de los medicamentos.
5. Revisión de la aparición de las complicaciones, y enfatizar los motivos del tratamiento.
6. Apoyo psicológico ante la adaptación a la enfermedad y enfatizar la importancia de la red de apoyo familiar.
7. Establecimiento de los objetivos del tratamiento. La necesidad de adaptarse a cada paciente es básica, y encontrar un lenguaje mejor comprendido y mo-

tivador que permita la relación médico–paciente asegura la adherencia al tratamiento crónico.²

La mejor manera de lograr y mantener la pérdida de peso es adoptar un programa estructurado y sostenible que incluye una alimentación sana, actividad física y modificación del comportamiento (p. ej. reducción de la “comida para consolar-se” y de la alimentación en exceso).

¿POR QUÉ COMEMOS COMO COMEMOS?

Si en teoría comemos cuando tenemos hambre, ¿por qué a veces seguimos comiendo aun cuando ya no tenemos más apetito? Esta pregunta se la hacen a diario quienes libran la batalla diaria contra el sobrepeso y la obesidad.

Como otros problemas humanos, la obesidad también empieza con la mente, porque son nuestros pensamientos y nuestras emociones los factores que nos conducen al sobrepeso.

La obesidad está catalogada, en parte, como una adicción, la adicción a la comida, que una vez que se instala tiende a establecerse como un patrón de comportamiento difícil de modificar.

Investigar sobre las causas de este trastorno alimentario lleva a reconocer en los obesos estados anímicos patológicos, como la depresión.

Comer es el primer comportamiento que todo ser humano realiza para satisfacer la necesidad básica de alimentar el cuerpo, que además calma la ansiedad. La madre no sólo amamanta a su niño cuando tiene hambre, sino también cuando llora o está molesto por otra cosa.

Esa asociación es muy temprana y por lo tanto más difícil de erradicar, convirtiendo a la comida en un recurso efectivo para combatir la ansiedad.

Las fijaciones orales también son responsables de la dipsomanía (la adicción a la bebida), la drogadicción y el tabaquismo.

¿POR QUÉ COMEMOS DE MÁS?

A la mayoría de las personas le gustaría creer que tiene el control de la situación: qué como, cuánto como, dónde como, con quién como. Siempre confía en que el cuerpo le va a indicar “cuándo estoy satisfecho” y de acuerdo a esto “podré saber cuánto comí”.

La realidad es que en el entorno existen situaciones que se salen de control y puede presionarnos a comer más de lo que necesitamos y de lo que deberíamos, factores como:

1. Ser dependiente y vivir con familiares que disponen lo que se comerá en casa, sin importar la receta personalizada de un enfermo con diabetes.
2. Invitaciones a comer fuera de casa.
3. Comer en el trabajo, donde habitualmente no se toman en cuenta medidas generales para las personas con diabetes y sobrepeso.
4. Platos de gran tamaño y productos comerciales en presentaciones más grandes, etc.

Estas y otras razones deciden, incluso antes de comer el primer bocado, qué y cuánto vamos a comer, pues la realidad es que comemos lo que nos sirven, sea mucho o poco, sea dulce o salado, permitido o prohibido, desde un paquete de comida rápida más grande por más dinero, hasta cualquier comida refinada en un restaurante o unos antojitos en la calle.

Generalmente estamos satisfechos hasta comernos todo, en lugar de permitir a nuestro estómago la decisión, y dejamos que el plato vacío sea la señal. Por eso, decidir cuánto se sirve en el plato es el primer paso para controlar cuánta comida llegará al estómago.

Sin embargo, no sólo las causas que salen de nuestro control ayudan a comer mal y de más, también oler o mirar comida cuando se tiene hambre. Así, pasar por la panadería a la hora que sale el pan recién horneado puede disparar el deseo de comer, incluso sin tener hambre. Ir al mercado o a la tienda sin desayunar o sin comer provoca que aceptemos todas las muestras que nos brindan, sin tomarlas en consideración en nuestra cuenta de calorías y nutrientes diarios.

Plato grande, porción grande

¿Comemos automáticamente? Hacemos tantas cosas durante el día que cuando comemos simplemente masticamos y masticamos, y comemos y comemos; una gran parte de la población se alimenta sin tomar conciencia de lo que está haciendo.

Habitualmente, cuanto más grande es el plato, más comida se sirve la gente. Esto lleva a que las personas coman entre 25 y 28% más de lo debido.

Por otra parte, hay situaciones que llevan a comer prácticamente sin darse cuenta, p. ej., quienes ven televisión durante la cena comen 40% más.

Otro de los hallazgos se refiere a la bebida: cuando se sirve la bebida en vasos cortos y anchos se toma 76% más que cuando el vaso es largo y delgado. Esto sucede debido a una ilusión óptica conocida como “ilusión vertical–horizontal”, que lleva a centrar la atención en la altura y no en el ancho, por eso la gente se sirve más bebida en los vasos cortos (y anchos) porque se imagina que la capacidad es menor.

Todo entra por los ojos

En la alimentación esto tiene consecuencias poco saludables, ya que se termina comiendo de más. Por eso, al asistir a un *buffet* las personas que ponen todo en el plato antes de sentarse, incluido el postre, comen 14% menos que la gente que se sirve poco y después se vuelve a servir una segunda o tercera vez. Esto pasa también si acuden a una fiesta en la que cada uno se acerca con su plato a la mesa y se sirve. Deben combinar lo que pueden comer, colores y variedades. En estas situaciones difíciles, donde hay distintos tipos de comidas, deben limitarse a comer las porciones que sirvieron en su plato y complementarlas con una selección de vegetales con colores llamativos, zanahoria, jitomate rojo, rabanitos, combinados con los de color verde fuerte y agua de Jamaica para beber.

Toda esta estimulación genera que las papilas gustativas se activen.

Si no va a estos lugares y come siempre en casa, implemente el plan “b”: en lugar de servir en un plato grande, comience a usar los platos de postre. ¡Comerá casi 30% menos!

La paradoja: obesidad en la pobreza

La pobreza es causa de desnutrición cuando se vive en un ambiente con carencia de alimentos. Sin embargo, cuando existe una alta disponibilidad de alimentos, como sucede en los centros urbanos, la pobreza se acompaña de obesidad debido a que los alimentos de menor costo son ricos en calorías y azúcares simples; el valor nutricional de estos alimentos es mínimo.

La obesidad infantil también se asocia con un status de menor nivel socioeconómico familiar. Los padres normalmente no perciben a sus hijos como obesos o con sobrepeso, ni los consideran como portadores de un factor de riesgo de alteración física o de salud.

Durante las últimas dos décadas hubo un dramático cambio en el estilo de vida que afecta también a la generación joven. La creciente cantidad de tiempo que los niños pasan viendo televisión o jugando juegos de computadora, en lugar de corretear al aire libre, ha constituido un gatillo disparador. Este hábito está relacionado con la percepción de los padres de que los barrios son cada vez más peligrosos e inseguros para los niños. Lo anterior ha condicionado la resistencia a permitir que sus hijos salgan. A cambio, los niños tienen televisión y juegos de video que están directamente vinculados a la obesidad infantil, no sólo por la inactividad, sino también por la gran cantidad de publicidad que les promociona comida chatarra.

Se ha demostrado que las preferencias alimentarias de los niños pueden verse influenciadas por 30 min de exposición a la televisión comercial. La comida cha-

tarra también se comercializa a través de eventos sociales y atractivos juguetes para los niños.

Consideraciones prácticas sobre qué, cómo y cuándo debemos comer

Las nuevas guías del consenso de la ADA y el EASD sugieren que desde el momento del diagnóstico la terapia nutricional es fundamental en el tratamiento integral del paciente con diabetes. Aunque la adherencia al tratamiento dietético es un verdadero reto, la alimentación es imprescindible en el control del paciente con diabetes. Una nutrición adecuada es parte fundamental del manejo de la enfermedad. Se recomienda un plan alimenticio individualizado, creado en cooperación con un dietista certificado, para todos los pacientes con diabetes y prediabetes.

Realmente en ese rubro no existe una receta mágica y la prescripción debe ser orientada en forma individual, considerando los gustos, las costumbres, las posibilidades económicas del paciente y las características de la enfermedad, además de la comorbilidad.

Dado lo anterior, los objetivos finales en los pacientes con diabetes son:

1. Conservar los niveles de glucemia lo más cercanos a lo normal.
2. Mantener en nivel óptimo el perfil de lípidos y las cifras tensionales.
3. Ingerir las calorías necesarias para lograr el peso deseable (en los pacientes con diabetes tipo 2 es fundamental la reducción de peso como punto inicial de corrección de la etiopatogenia de la enfermedad).

Otros objetivos más de la alimentación son:

4. Prevenir la aparición o el desarrollo acelerado de las complicaciones agudas y tardías de la enfermedad y, por último.
5. Lograr una nutrición óptima, no sólo en el paciente sino en toda su familia, como principales sujetos en riesgo de padecer diabetes.

Las dietas hipocalóricas por carbohidratos (CHO) de bajo índice glucémico mejoran la glucemia a corto plazo y predicen el control a largo plazo. Para lograr una pérdida de peso es necesario recomendar la restricción de 600 kcal diarias.

Indudablemente la construcción de un traje a la medida, particularmente en la alimentación adecuada, deberá ajustarse a los hábitos y costumbres de los pacientes, sin olvidar que uno de los componentes más importantes de un plan alimenticio individualizado es el monitoreo constante del consumo de carbohidratos, ya que continúa siendo la clave para el control glucémico.

Los efectos benéficos de las modificaciones alimenticias sobre el peso y la glucosa sanguínea en ayunas se han conocido desde hace mucho tiempo.

En personas con sobrepeso y obesidad se ha demostrado que la pérdida de peso modesta reduce la resistencia a la insulina. Por lo tanto, se recomienda que todas las personas obesas o con sobrepeso que tienen o están en peligro de tener diabetes deben perder peso.

Una dieta hipocalórica baja en grasas saturadas, además de reducir peso, produce también mejoría en la sensibilidad a la insulina, y consecuentemente de la glucemia. Una disminución de peso de entre 5 y 10 kg reduce la hiperglucemia, el perfil de lípidos y las cifras tensionales.

En cuanto a las proteínas, es necesario restringirlas (0.6 a 0.8 g/kg/día) sólo hasta el establecimiento de la nefropatía; antes no hay ningún sustento que demuestre protección.

Dentro del aporte de grasas, menos de 10% de las calorías deben provenir de grasas saturadas o poliinsaturadas, y debe predominar las monoinsaturadas. Estas modificaciones sustentan la corrección del perfil lipídico de los pacientes.

A fin de reducir eventos cardiovasculares en estos pacientes, es conveniente reducir el aporte de colesterol a solamente 300 mg/día. Los carbohidratos totales deberán reducirse para promover la reducción de peso y, si se consumen, deberán preferirse CHO complejos, de bajo índice glucémico, sobre los azúcares sencillos o refinados.

Es necesario considerar las calorías y el contenido de CHO de los endulzantes nutritivos, como sorbitol, manitol y xilitol, que pueden afectar el nivel de glucemia. Los endulzantes no nutritivos, como el aspartame, son considerados seguros para su consumo por personas con diabetes.

La fibra en la dieta debe promoverse en pacientes con diabetes, ya que previene el estreñimiento, disminuye la absorción de grasas y brinda sensación de saciedad. El sodio debe limitarse, sobre todo en sujetos con hipertensión arterial agregada.

El alcohol debe restringirse también en personas con DM. Tiene que ver en el descontrol de la glucemia, dependiendo de la cantidad ingerida. No se metaboliza en glucosa e inhibe la gluconeogénesis y puede condicionar hipoglucemia, sobre todo en sujetos bajo tratamiento farmacológico. La *American Diabetes Association* (ADA) recomienda que se deben aplicar para los diabéticos los mismos lineamientos que se aplican para la población general. Es deseable la abstinencia del alcohol, sobre todo en circunstancias que pondrían en riesgo al paciente, como en las mujeres durante el embarazo, pacientes con historia de pancreatitis, neuropatía diabética avanzada, hipertrigliceridemia o historia de alcoholismo.

En lo que se refiere a micronutrientes, éstos serán suficientes si la dieta los aporta. Existen argumentos válidos para utilizar antioxidantes si se considera que el paciente con diabetes tiene incremento de estrés oxidativo.⁴

Comer fuera de casa

No debe olvidarse que la alimentación, junto con el ejercicio y los medicamentos, constituye el fundamento del tratamiento de la persona con diabetes; mediante la correcta ingestión de alimentos se controlará la glucosa en sangre, se mantendrá una calidad de vida óptima y, sobre todo, se alejarán las peligrosas complicaciones de la diabetes.

Para lograrlo se sugiere:

1. Coma sólo lo que le está permitido, no coma lo prohibido durante el tiempo que le diga su médico. Comer todo lo que nos gusta puede hacernos engordar e incrementar el nivel de glucosa inmediatamente.
2. Las bebidas azucaradas debe sustituirlas con agua.
3. Considere la hora en que servirán los alimentos. Esto es de vital importancia, sobre todo para las personas que utilizan insulina como parte de su tratamiento. Si por algún motivo se ha alargado el tiempo en que se servirá la comida, procure tomar mientras tanto un alimento ligero o refrigerio.
4. Piense qué ordenará antes de que le traigan la carta. Esto le ayudará a no dejarse llevar sólo por el deseo de comer o los antojos, y podrá mantener más fácilmente su plan de alimentación.
5. Pregunte cómo está preparado y condimentado cada platillo que ordene. En ocasiones los restaurantes realizan modificaciones particulares a los platillos tradicionales, lo que puede hacer que su contenido de calorías o grasas aumente más de lo deseable. El consumo de quesos con alto contenido de grasas es frecuente en algunos sitios (p. ej., el uso de queso tipo americano para gratinar tacos dorados o enchiladas). También pregunte si el platillo de su elección está capeado con huevo, si se fríe para su elaboración, o si se le agrega crema.
6. Omite comidas con alto contenido de grasas. Recuerde que su plan de alimentación recomienda el consumo moderado de grasas, por su alto contenido de calorías. La grasa puede ir “oculta” en aderezo de ensaladas, frituras, pan, embutidos, betún de postres. Prefiera los alimentos cocidos o asados, en vez de los que se fríen en aceite o manteca. Recuerde usar margarina en lugar de mantequilla. Quite la grasa visible, así como la piel de la carne que consuma (piel de pollo, “cuerito” de cerdo, etc.). No olvide que todas las vísceras contienen grandes cantidades de grasa y colesterol.
7. Pregunte por alimentos bajos en calorías. Cada vez con mayor frecuencia es posible encontrar en restaurantes de México opciones de alimentos a la carta preparados de tal manera que se reduce su contenido de grasa y calorías, lo que los hace alimentos “sanos”, dignos de personas con “paladares exigentes” de alimentos nutritivos.

8. Sepa cuando decir “estoy satisfecho”. Por razones de salud y moderación, usted no querrá pertenecer al “club de glotones anónimos”. Cuando coma en sitios donde se sirva comida en servicio *buffet* no olvide la moderación, sírvase sólo la cantidad que planea comer.
9. Moderación con las bebidas que contengan alcohol. Recuerde que químicamente el alcohol al final es un azúcar y proporciona calorías de rápida absorción y consumo metabólico. El alcohol puede producir hipoglucemia en el periodo mediato a su consumo. Los síntomas que produce el exceso de alcohol pueden parecerse a los producidos por el bajo nivel de glucosa (sueño, mareo, desorientación). La confusión en estas condiciones puede provocar que no reciba la atención debida, por lo que es recomendable que siempre lleve consigo una identificación que señale claramente que usted tiene diabetes. El alcohol, por su contenido de calorías, también puede producir elevación de la glucosa en sangre, sobre todo la cerveza, los licores o las bebidas que se mezclan con jugos o refrescos gaseosos. No lo olvide: el alcohol no es un nutriente vital.
10. No olvide los puntos básicos en su alimentación: variedad en los tipos de alimentos, incluya siempre una porción de vegetales, limite el consumo de grasas, use margarina en lugar de mantequilla, quite el exceso de grasa de la carne, limite el consumo de sal.
11. Identifique los alimentos que pertenecen al grupo de pan y equivalentes: los carbohidratos tienen un alto impacto sobre la glucosa. Los alimentos incluidos en el grupo del pan y equivalentes son una de las principales fuentes de carbohidratos. La mayoría de los adultos debe limitar su consumo a máximo tres raciones por comida. Por ello, es conveniente sustituir el arroz o las pastas por sopa de verduras o ensaladas. Las tortillas debe limitarlas a menos de dos; si las consume, no podrá tomar pan o galletas. Evite los alimentos empanizados o capeados.
12. Evite el consumo excesivo de alimentos hipercalóricos: algunos alimentos contienen gran cantidad de calorías en una pequeña ración. Ejemplo de ellos son los refrescos, los jugos de frutas, los tamales, los tacos. Si tiene dudas sobre el contenido calórico de los alimentos que le ofrecen, evite su consumo.
13. ¡Buen provecho y cuidemos nuestra salud!

Algunas consideraciones sobre el ejercicio, complemento de la alimentación

El Día Mundial de la Salud 2002 fue dedicado a reflexionar sobre los beneficios de la actividad física y a promover un estilo de vida activo. De esta manera, la

Organización Mundial de la Salud (OMS) hizo hincapié en la dramática necesidad del hombre y la mujer actuales de abandonar el sedentarismo y elegir formas de vida más saludables.

El sedentarismo aumenta las causas de mortalidad, duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular, de diabetes y de obesidad. Aumenta el riesgo de hipertensión arterial, problemas de peso, osteoporosis, depresión y ansiedad. Además, es uno de los factores de riesgo para padecer cáncer de colon y de mama, entre otros.

El consumo máximo de oxígeno se incrementa durante el ejercicio, y durante su desarrollo los niveles de glucemia se conservan normales. Los enfermos con diabetes mejoran grandemente con el ejercicio, aun si son delgados o con peso normal. Aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuye la glucemia, favorece la reducción de peso, mejora la adherencia al tratamiento, mantiene la reducción ponderal y mejora el perfil de lípidos.

Las ADA/EASD recomiendan al menos 150 min por semana de actividad física aeróbica de intensidad moderada, (50 a 70% del ritmo cardiaco máximo) o al menos 90 min por semana de ejercicio aeróbico vigoroso (70% del ritmo cardiaco máximo) para mejorar el control glucémico, ayudar al mantenimiento del peso y reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

La actividad física debe distribuirse al menos tres días por semana, y no más de cinco días consecutivos sin actividad física. El ejercicio aeróbico consiste en movimientos rítmicos, repetidos y continuos de los mismos grupos de músculos grandes, durante un mínimo de 10 min por vez. Algunos ejemplos incluyen caminar, andar en bicicleta, trotar, nadar, aeróbicos acuáticos, bailar zumba, salsa, merengue y muchos otros deportes. Deberían prohibirse la caminata prolongada o los ejercicios de contacto.⁵ El ejercicio aeróbico produce grandes beneficios:

1. Disminuye la ansiedad y la depresión.
2. Mejora la tensión arterial
3. Disminuye la resistencia a la insulina.
4. Aumenta la producción de endorfinas.
5. Mejora la adherencia a la dieta.

El incrementar el esfuerzo físico propio del transporte cotidiano es de claro beneficio; debe utilizarse lo menos posible el transporte motorizado, los elevadores, los andadores eléctricos, etc. Un metaanálisis de los datos de nueve ensayos aleatorios (total n = 266) demostró que cuanto más intenso sea el ejercicio, mayor será el cambio en la HbA_{1c}.

Prevención de la obesidad Infantil

En 2003 la Academia Estadounidense de Pediatría emitió una declaración de política sobre la prevención de la obesidad infantil y el sobrepeso. Afirma que los

pediatras deben reconocer a los niños en situación de riesgo para la obesidad, calcular el IMC para determinar el aumento de peso y controlar las comorbilidades relacionadas con la obesidad. Otras estrategias que se deben fomentar son la lactancia materna, los hábitos alimenticios saludables y la promoción de la actividad física, así como la limitación de ver la TV.

La prevención de la obesidad en los niños debe ser la primera línea de tratamiento. Sin embargo, es dudoso que la obesidad se pueda prevenir mediante las estrategias de intervención disponibles en la actualidad. Los datos de ensayos aleatorios para apoyar cualquier estrategia para prevenir el desarrollo de sobrepeso en los niños son inexistentes.

Tratamiento no farmacológico de la obesidad infantil

El tratamiento básico de las intervenciones se basan en cambios de estilo de vida: modificar la dieta y el aumento de la actividad física. Las grasas saturadas, los aperitivos salados y los alimentos de alto índice glucémico deben reducirse y aumentar el consumo de frutas y vegetales. El ejercicio debe adaptarse a la capacidad de entrenamiento del niño. Es esencial para cambiar el comportamiento sedentario, limitar el tiempo de ver TV, los juegos de video y navegación por internet. Reducir la grasa de la alimentación, por ejemplo, puede disminuir el riesgo de padecer ciertos cánceres y enfermedades del corazón.

CONCLUSIONES

Cuando el médico y el nutriólogo mencionan la palabra dieta se refieren a la nutrición, a lo que comemos diariamente, a una alimentación balanceada y adecuada a las necesidades particulares de cada individuo. De tal manera que dieta no significa sacrificio, restricciones absolutas o monotonía en la comida. La persona con diabetes y sus familiares con prediabetes deben conocer los alimentos sanos que les proporcionan la energía necesaria para realizar las actividades cotidianas, además de los nutrientes convenientes para mantener el funcionamiento orgánico adecuado.

Algunos puntos importantes a considerar cuando se come dentro y fuera de casa, dentro y fuera de la ciudad, durante un viaje, una visita, o simplemente por placer, son los siguientes:

Reglas básicas que ayudan a bajar peso y glucosa

1. Comer sólo cuando se tenga hambre. No siempre comemos cuando tenemos hambre, a veces comemos a deshora, otras cuando estamos ansiosos, y comemos sin discriminar si es por hambre o por ansiedad.

2. Disfrutar cada bocado conscientemente, en forma lenta. Disfrutar de la comida es una manera de digerir mejor y facilitar la absorción correcta de los alimentos. Comer lentamente hace que comamos menos cantidades, porque el periodo de hambre para automáticamente después de determinado tiempo, permitiéndonos además reconocer sabores durante este proceso.
3. Dejar de comer cuando se esté satisfecho. En el momento en que se sienten las señales de plenitud debemos dejar de comer en forma inmediata. Con el tiempo se aprende a reconocer estas señales, que para cada persona pueden ser diferentes.
4. Debe fomentarse la lactancia materna, los hábitos alimenticios saludables y la promoción de la actividad física, así como la limitación del tiempo de ver la TV en los niños y adolescentes.

La prevención de la obesidad en los niños debe ser la primera línea de tratamiento. Es necesario limitar el tiempo de navegación por internet, ver la televisión y los juegos de video, y motivar con el ejemplo a realizar ejercicio. Los principios básicos de la alimentación se deben conservar cuando se come fuera de casa por necesidad o por placer. Asimismo, deben seguirse los lineamientos médicos y nutricionales generales y particulares sobre cantidad, variedad y horario de los alimentos, pues la obesidad y la diabetes no tienen días de descanso.

La única verdad entonces es que “Podemos comer de manera excelente, aprendiendo a degustar, disfrutar, convivir y celebrar, sin incrementar peso ni glucemia”. Se requiere ser más conscientes cuando comemos y así poder discriminar entre hambre, ansiedad o depresión. El ejercicio (movernos más por la salud) es el complemento ideal para el tratamiento y la mejor estrategia del mantenimiento en metas de excelencia de peso, glucosa, perfil de lípidos y cifras tensionales.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care* 2010;27 S1: S36–S46.
2. **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al.**: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(8):193–203.
3. **Farkas-Hirsch R, Hirsch Y**: Papel del educador en diabetes en el cuidado del paciente. En: Lebovitz H (ed): *Tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones*. 2ª ed. México, Grupo Mercadotecnia de Innovación y Desarrollo, 1994:77–80.
4. **Lebovitz H**: Razones del tratamiento de la hiperglucemia en los pacientes con diabetes mellitus. En: Lebovitz H (ed): *Tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones*. 2ª ed. México, Grupo Mercadotecnia de Innovación y Desarrollo, 1994:87–88.
5. **Hadden DR, Montgomery DA, Skelly RJ et al.**: Maturity onset diabetes mellitus: response to intensive dietary management. *Br Med J* 1975;3(5978):276–278.

6. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 1):S43–S46.
7. American Diabetes Association. Translation of the diabetes nutrition recommendations for health care institutions (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):47–49.
8. **Nelson KM, Reiber G, Boyko EJ:** Diet and exercise among adults with type 2 diabetes: findings from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2002;25:1722–1728.
9. **Koppes L, Dekker J, Hendriks H et al.:** Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes. A meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2005;28:719–725.
10. CENA VECE, OPS/OMS. *Salud, bienestar y envejecimiento*. 2000.
11. **Bourges Rodríguez H:** *Cuadernos de nutrición*. Vol. 21 No.5. Sep/oct 1998.
12. **Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, Williamson DE, Narayan KM:** Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med* 2003;163:1440–1447.
13. **Grimm JJ, Ybarra J, Berne C, Muchnick S, Golay A:** A new table for prevention of hypoglycaemia during physical activity in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2004; 30(5):465–470.
14. American Diabetes Association. Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 2000;23 (Suppl 1):S50–S54.

Control del apetito

*Lizeth Alonso Salvador, Guillermo Granados Jasso,
David González Bárcena*

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el incremento de la prevalencia de obesidad se ha vuelto un problema de salud en todo el planeta. La organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para el año 2015 aproximadamente 2 300 millones de adultos alrededor del mundo tendrán sobrepeso y más de 70 millones estarán obesos.¹

A la identificación de algunas causas monogénicas de obesidad, como la deficiencia de leptina, de su receptor o las alteraciones de los receptores de melancortina, se ha añadido el descubrimiento de una lista creciente de péptidos de diferente origen que poseen una influencia demostrada en la regulación de la ingesta alimentaria. Estas señales, que actúan tanto por mecanismos endocrinos como paracrinos, autocrinos o neurales, constituyen una compleja red funcional que permite un estrecho control de la homeostasis energética, a la vez que proporciona una marcada flexibilidad de adaptación a las diferentes circunstancias a las que continuamente se expone el organismo.

La obesidad se debe a un estado en el cual la ingesta de energía excede el gasto de la misma por un periodo prolongado de tiempo. En condiciones fisiológicas el mantenimiento del peso corporal se encuentra estrechamente regulado por numerosos mecanismos que controlan la ecuación de balance energético, en la que la ingesta y el gasto calóricos representan los factores determinantes. Sin embargo, este sistema, evolucionado para conservar la energía, está sesgado hacia la preservación de la misma.² Las señales que transmiten la información del organismo, como el estatus nutricional y energético, convergen en el sistema nervioso

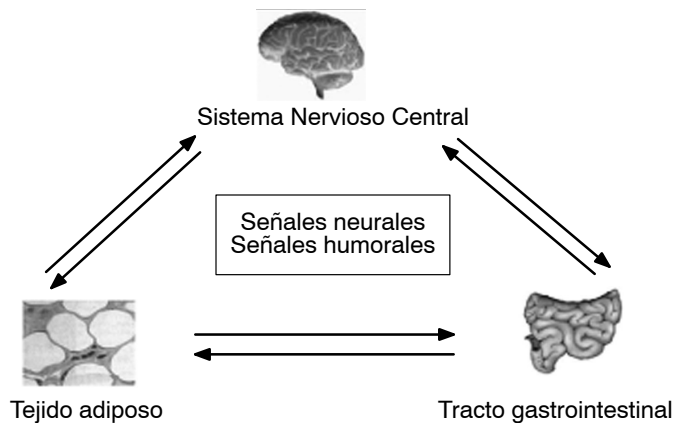


Figura 4–1. El sistema de regulación del apetito se encuentra formado por diversas señales neurales y humorales con acciones sinérgicas o antagónicas sintetizadas en diversos tejidos como el sistema nervioso central, tracto gastrointestinal y tejido adiposo.

central (SNC). En el ser humano también es de señalar que los factores psicológicos y emocionales pueden conducir a un exceso en la ingesta de alimentos que sobrepasa las necesidades reales. Por otra parte, los estilos de vida modernos incluyen alimentos más ricos y fáciles de conseguir, así como una reducción cada vez más progresiva de la actividad física. En casos raros, existen mutaciones de los genes que codifican las hormonas reguladoras del apetito, resultando en obesidad.^{3,4}

La plasticidad de este amplio sistema de control se manifiesta porque está formado por numerosos péptidos con acciones sinérgicas o antagónicas sintetizados en diferentes tejidos, como el tracto gastrointestinal, el tejido adiposo, el páncreas y el SNC, que interactúan entre sí, y a su vez con diversas señales neurales para conducir información a una red de núcleos neuronales, el tejido adiposo y muscular, el páncreas y el tubo digestivo, que a su vez articularán una respuesta multisistémica en cada momento, en términos de inicio o finalización de la ingesta y de promoción o inhibición del gasto calórico. Adicionalmente, muchas de estas moléculas poseen efectos sobre el gasto energético, y por tanto actúan sobre todos los elementos de la ecuación balance energético⁵ (figura 4–1).

Objetivo

El presente capítulo tiene por objetivo mostrar que si bien el número de moléculas activas en los circuitos moduladores del binomio apetito–saciedad es cada vez mayor y su origen es múltiple (señales originadas en el SNC y el tracto gastroin-

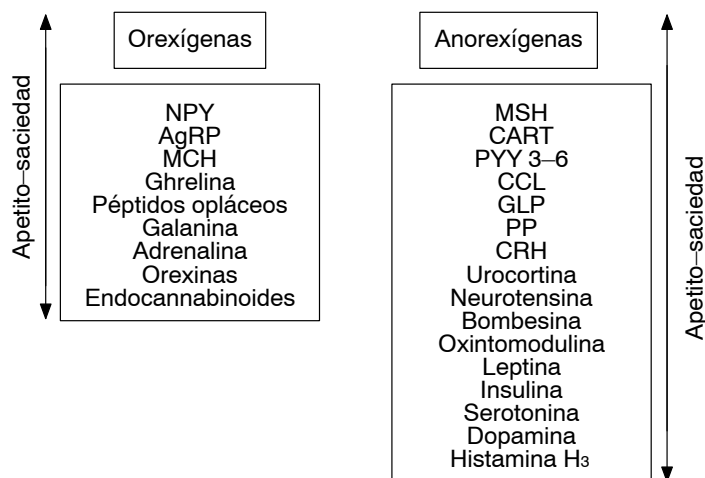


Figura 4-2. Las moléculas involucradas en la regulación del apetito se dividen en dos grandes grupos, aquéllas con acciones orexigénicas (aumentan el apetito) y anorexigénicas (disminuyen el apetito).

testinal, así como las informativas del estado nutricional), es importante resaltar que en términos de la regulación del apetito estas moléculas se pueden dividir en dos grandes grupos: hormonas orexigénicas y anorexigénicas (figura 4-2).

DESARROLLO DEL TEMA

Señales originadas en el sistema nervioso central

Control hipotalámico del apetito

La información transmitida tanto por el estado nutricional en general como por las reservas de tejido adiposo en particular, así como los mensajes transportados tanto por vía vagal como por el torrente circulatorio a través de las hormonas gastrointestinales, alcanzan el SNC, donde modularán la actividad de grupos neuronales concretos que serán los responsables últimos de la ingesta alimentaria a través de la regulación de la expresión de hambre o saciedad.

Las dos estructuras del SNC más importantes en el control del apetito son el hipotálamo y el tallo cerebral. Con base en lesiones tempranas a nivel hipotalámico, se pensaba que a nivel del área hipotalámica lateral (LHA) se encontraba el “centro del hambre” y que el núcleo hipotalámico ventromedial (VMN) actuaba

como el “centro de la saciedad”. Sin embargo, se ha demostrado que existen muchos núcleos hipotalámicos y circuitos neuronales involucrados en la regulación del apetito, interactuando con el tallo cerebral y los centros corticales superiores.⁶

El núcleo arcuato del hipotálamo, localizado en el hipotálamo ventromedial (VMN) adyacente al piso del III ventrículo, es una agrupación neuronal esencial en el control del apetito y la homeostasis energética. Dentro del núcleo arcuato existen dos poblaciones neuronales con efectos opuestos sobre la ingesta de alimentos: las neuronas que coexpresan el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con agoutí (AgRP) que estimulan la ingesta de alimentos, mientras que las neuronas que coexpresan proopiomelanocortina (POMC) y el transcriptor regulado por cocaína y anfetamina (CART) suprimen el apetito. Ambas poblaciones se proyectan hacia el núcleo paraventricular (PVN), aunque el núcleo arcuato también se comunica con otros núcleos hipotalámicos, como el núcleo dorsomedial (DMN), LHA y VMN.⁷

Las neuronas del núcleo arcuato poseen receptores para insulina, leptina, grelina, NPY y esteroides, entre otros, cuya penetración desde el torrente circulatorio está facilitada por la gran permeabilidad de la barrera hematoencefálica en esta zona del SNC. El hipotálamo lateral, donde se ubican las neuronas productoras de hormona concentradora de melanina (MCH) y de orexinas e hipocretinas, de reconocido efecto estimulador del apetito, se encuentra íntimamente interconectado con el núcleo arcuato. Tanto los núcleos ventrales como los dorsales y laterales hipotalámicos contienen neuronas con función glucosensora que colaboran igualmente en el control de la ingesta. En suma, en estas áreas diferentes poblaciones neuronales que expresan péptidos anorexigénicos se encuentran relacionadas y conectadas con otros grupos que sintetizan péptidos estimuladores del apetito. Todas estas traducirán las señales periféricas procedentes del tracto digestivo y de otros órganos (tejido adiposo, hígado y páncreas) en impulsos derivados hacia otras áreas del SNC que determinan la actitud hacia los alimentos.⁵

Dentro de las neuronas POMC se produce la hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH) y ésta se une al receptor 4 de melanocortina (MC4R) en el PVN para suprimir el apetito.⁸ De acuerdo con esto, los ratones *knock-out* para este receptor presentan hiperfagia y obesidad.⁹ Esto ocurre de manera similar en humanos, en la cual las mutaciones para este receptor representan 6% de las causas de obesidad severa que se presenta en edades tempranas de la vida, y más de 70 mutaciones diferentes han sido asociadas con obesidad.¹⁰ En contraste con el papel establecido que tiene el MC4R sobre la ingesta de alimentos, el papel del MC3R sobre el papel del apetito aún es desconocido.

La expresión neuronal de CART en el núcleo arcuato se encuentra colocalizada con la de la POMC, y en estudios animales se ha demostrado que la administración intracerebroventricular (ICV) de CART inhibe la ingesta, mientras que la inyección ICV de suero antiCART incrementa la ingesta de alimentos.¹¹

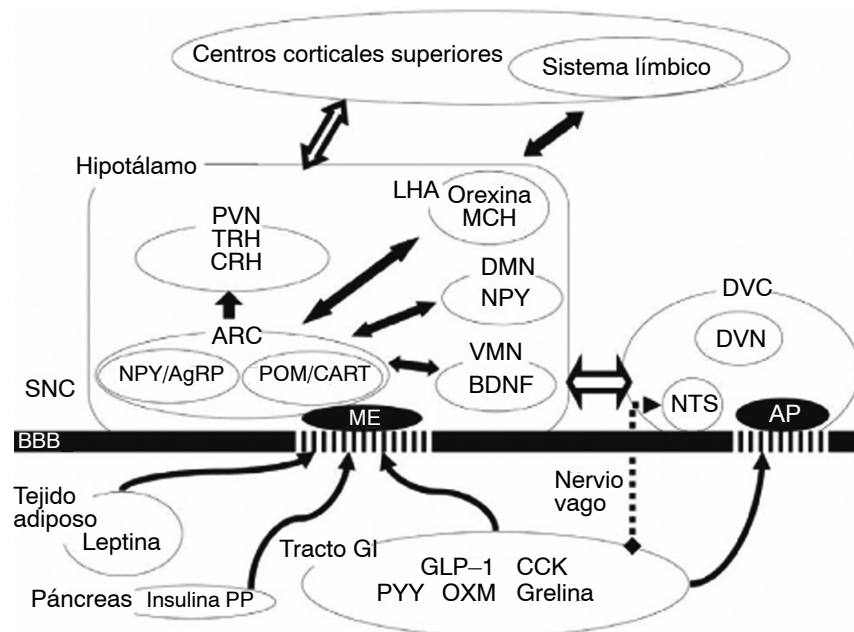


Figura 4-3. Principales poblaciones neuronales involucradas en la regulación del apetito y convergencia de las señales centrales periféricas y centrales dentro del hipotálamo. SNC: sistema nervioso central; ARC: núcleo arcuato; NPY/AgRP: neuropéptido Y y péptido relacionado con agoutí; POMC/CART: proopiomelanocortina y transcrito regulado por cocaína/anfetamina; PVN: núcleo paraventricular; LHA: área hipotalámica lateral; DMN: núcleo dorsomedial; VMN: núcleo ventromedial; ME: eminencia media; DVC: complejo dorso vago; DVN: núcleo motor dorsal del vago; NTS: núcleo del tracto solitario; AP: área postrema; GI: tracto gastrointestinal; TRH: hormona liberadora de tirotrópina; CRH: hormona liberadora de corticotropina; MCH: hormona concentradora de melanina; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; CCK: colecistocinina; PP: polipéptido pancreático; PYY: péptido tirosina-tirosina; OXM: oxintomodulina; BBB: barrera hematoencefálica.

Otros núcleos dentro del hipotálamo también se encuentran involucrados en el control del apetito. El hipotálamo lateral contiene a las hormonas orexigénicas, concentradoras de melanina (MCH) y orexina. En el hipotálamo ventromedial (VMN) se expresa el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), y suprime el apetito a través del receptor 4 de melanocortina (MC4R) (figura 4-3).

Tallo cerebral

Dentro del tallo cerebral, el complejo dorsovagal (DVC) es crucial en la interpretación y el almacenamiento de las señales periféricas, como las señales aferentes

del intestino al hipotálamo.¹² El complejo dorsovagal comprende al núcleo motor dorsal del vago (DVN), área postrema (AP) y el núcleo del tracto solitario (NTS). Las señales aferentes vagales del intestino transmiten información, tal como distensión gástrica, concentraciones hormonales y de ácidos grasos. La transección de todas las fibras vagales resulta en un incremento en el tamaño y la cantidad de alimentos.^{13,14}

Dentro del tallo cerebral las neuronas aferentes vagales expresan una variedad de receptores, entre los cuales se encuentran: los receptores 1 y 2 de colecistocinina (CCK1R y CCK2R), receptor de obestatina (ob-R), Y2-R, receptores 1 y 2 de GLP-1, y el receptor del secretagogo de la hormona de crecimiento (GHS-R1), sobre el cual actúa la grelina y el receptor orexina (OX-R1).

La expresión de receptores para insulina y leptina y los mecanismos glucosensores en el tallo cerebral, es similar a la que ocurre en el hipotálamo. Existen también poblaciones neuronales establecidas en la regulación del apetito, como las neuronas de POMC que existen dentro del núcleo del tracto solitario. La administración de leptina dentro del complejo dorsovagal suprime el apetito.⁷

Además, las señales de la periferia tienen un papel fundamental en transmitir la información a través de las fibras aferentes vagales al tallo cerebral caudal o directamente al hipotálamo, para modificar el apetito (cuadro 4-1).

Sistema endocannabinoide

Las observaciones del efecto estimulador del apetito que la marihuana induce en humanos son la base inicial de las investigaciones entre el sistema endocannabinoide y el control de la ingesta. El sistema endocannabinoide tiene importantes funciones fisiológicas, no sólo en el sistema nervioso central, sino también en tejidos periféricos.

La activación de receptores cannabinoides 1 (CBR-1), particularmente en los núcleos hipotalámicos y en el sistema límbico, se encuentra involucrada en la regulación de la conducta alimentaria y el control de la ingesta de alimentos apetitosos.

Es importante mencionar que la activación del sistema endocannabinoide, además de incrementar el apetito, también influencia la palatabilidad y la elección de alimentos deliciosos y dulces. El antagonista del receptor endocannabinoide, el rimonabant, se utilizó recientemente para un tipo especial de obesidad, y se caracterizaba por su asociación con episodios compulsivos hacia alimentos dulces, hasta su retiro del mercado por efectos colaterales.¹⁵

Señales procedentes del tracto gastrointestinal

El tracto gastrointestinal es referido como el órgano endocrino más grande del organismo. Más de 30 genes de hormonas intestinales son expresados y más de 100 péptidos bioactivos son producidos en el tracto gastrointestinal.¹⁶

Cuadro 4–1. Principales hormonas gastrointestinales y señales de adiposidad que influyen en la ingesta de alimentos y el peso corporal

	Apetito	Receptor	Sitio de mayor secreción	Otras acciones
Hormonas intestinales				
PYY (3–36)	↓	Y2	Células L en intestino	Retrasa el vaciamiento gástrico
PP	↓	Y4, Y5	Células PP en páncreas	
GLP–1	↓	GLP–1	Células L en intestino	Incretina, disminuye la glucosa en sangre, retrasa el vaciamiento gástrico y efecto neurotrófico
GLP–2	–	GLP–2	Células L en intestino	Efecto trófico intestinal
OXM	↓	GLP–1	Células L en intestino	
Glucagón	↓	GCGR	Células a pancreáticas	Incrementa las concentraciones de glucosa en sangre y la secreción de insulina
CCK	↓	CCK 1, 2	Célula I en intestino delgado	Contracción de la vesícula biliar, relajación del esfínter de Oddi, secreción de enzimas pancreáticas
Grelina	↓	GHS	Estómago	Secreción de hormona de crecimiento
Amilina	↓	AMY1–3	Células β pancreáticas	Disminuye la concentración de glucosa en sangre
Señales del adipocito				
Insulina	↓	Insulina	Células β pancreáticas	Disminuye la concentración de glucosa en sangre, estimula la síntesis de glucógeno
Leptina	↓	Leptina (Ob–R)	Adipocito	Regulación del metabolismo energético

PYY: péptido YY; PP: polipéptido pancreático; GLP–1: péptido similar al glucagón–1; GLP–2: péptido similar al glucagón–2; OXM: oxintomodulina; CCK: colecistocinina; GCGR: receptor de glucagón.

La anticipación de una comida y la presencia de alimentos en el estómago y en el intestino delgado estimulan la secreción de muchas de estas hormonas desde el intestino a través de estímulos mecánicos y químicos. Estas señales se encuentran involucradas en las sensaciones de saciedad o hambre, que por vía neuronal o humoral originan la activación de diferentes regiones cerebrales, induciendo la ingesta de alimentos o su cese. Se establece así una conexión recíproca entre el cerebro y el tracto gastrointestinal. Estos péptidos de origen gastrointestinal son en su mayoría señales de saciedad, y su descubrimiento ha supuesto un enorme avance científico en el campo de desarrollo de fármacos antiobesidad.

Para términos prácticos, las hormonas gastrointestinales pueden dividirse en dos grandes grupos: orexigénicas y anorexigénicas.

Hormonas anorexigénicas

Péptido tirosina–tirosina (PYY)

Este péptido fue aislado por primera vez como un péptido de 36 aminoácidos de la mucosa de yeyuno de cerdo y pertenece a la familia del polipéptido pancreático (PP), que además incluye al neuropéptido Y (NPY), con lo que comparte 70% de homología. Esta familia de péptidos ejercen funciones a través de cinco receptores de membrana acoplados a proteínas G (denominados Y1, Y2, Y4, Y5 y Y6) que se clasifican según su distribución y su diferente afinidad por PYY, PP y NPY.

El PYY se sintetiza principalmente en las células L del tracto gastrointestinal distal, principalmente colon y recto, pero también está presente en estómago, páncreas y determinadas regiones del sistema nervioso central. Inicialmente se libera como PYY (1–36) molécula constituida por 36 aminoácidos que contiene un residuo de tirosina en cada uno de sus extremos, lo que le confiere el nombre de péptido tirosina–tirosina. Sin embargo, de todo el PYY liberado, alrededor de 40% pierde sus dos aminoácidos iniciales por acción de la enzima dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) y se convierte en PYY (3–36), la mayor forma circulante.¹⁷

El PYY se une con mayor afinidad al receptor hipotalámico Y2, causando una reducción en la ingesta de alimentos. Se une también a otros receptores, aunque con menor afinidad. Las concentraciones circulantes de PYY están bajas en el estado de ayuno, incrementándose rápidamente después de los alimentos, disminuyendo a las 1 a 2 h y permaneciendo elevadas por varias horas. La ingesta de grasa resulta en una mayor liberación de PYY, en comparación con la observada tras la ingestión de carbohidratos o proteínas con contenido calórico similar.¹⁸

Otros estímulos para el PYY son el jugo gástrico, la colecistocinina y las sales biliares, aunque no la distensión gástrica. El inicio de su secreción ocurre incluso antes de que los nutrientes hayan llegado a las partes más distales del tracto gastrointestinal, donde el PYY se secreta en mayor proporción. Por este motivo se cree que su secreción puede depender de reflejos nerviosos, posiblemente a través del nervio vago.

Existen otros factores que influyen en la concentración de PYY. El factor de crecimiento insulinoide-1 (IGF-1), la bombesina y el péptido relacionado al gen de la calcitonina aumentan la cantidad de PYY y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) la disminuye. Recientemente se ha descrito que en sujetos normales las concentraciones de PYY1–36 y PYY3–36 aumentan de forma paralela tras una comida mixta; simultáneamente, la grelina total y la acilada disminuyen, y disminuye también el cociente entre el nadir de grelina acilada y el máximo de PYY3–36. Este conjunto de datos indica su posible participación en la regulación aguda del apetito tras la comida.

El PYY produce saciedad a través de la inhibición de las neuronas orexígenas productoras de NPY y el péptido relacionado con agoutí (AgRP), y de la activa-

ción de las neuronas anorexígenas productoras de proopiomelanocortina (POMC) del núcleo arcuato. En concreto, el PYY3–36 periférico inhibe la ingesta a través de la activación del receptor Y2 en el núcleo arcuato, zona asequible para las hormonas circulantes. El receptor Y2 es un receptor presináptico inhibitorio. El RNAm de este receptor se expresa en más de 80% de las neuronas del núcleo arcuato productoras de NPY. Además, el PYY3–36 también inhibe la actividad eléctrica de las terminales nerviosas de NPY, y da lugar a una activación de las neuronas productoras de POMC adyacentes. Por otra parte, es a través de los receptores Y2 de las terminaciones vagales aferentes como el PYY3–36 periférico transmite la señal de saciedad al cerebro. Al contrario de lo que ocurre con la administración periférica de PYY, la inyección intraventricular de PYY en ratas estimula la ingesta. Se cree que este efecto orexígeno de PYY estaría mediado por la activación de los receptores Y1 y Y5.

En individuos obesos las concentraciones plasmáticas de PYY3–36 en ayunas son menores que en sujetos delgados, y aumentan menos tras la comida.¹⁹

Polipéptido pancreático

Es secretado de las células PP en los islotes de Langerhans, y se cree que reduce la ingesta de alimentos directamente a través de su receptor Y4R en el tallo cerebral y el hipocampo. También actúa a través del nervio vago para reducir la ingesta una vez que sus efectos anorexigénicos son abolidos por vagotomía en roedores. La expresión de Y4R se encuentra en AP, NTS, DVN, ARC y PVN, siendo su mayor sitio de acción el tallo cerebral. De manera similar al PYY, sus efectos dependen principalmente de la vía de administración. Cuando se administra en forma periférica, actúa como una hormona anorexigénica, mientras que su administración al SNC estimula la ingesta de alimentos. Esto puede ser debido a diferencias en la distribución de su receptor o de los sitios de activación, aunque se desconoce el mecanismo exacto.

Las concentraciones de PP se elevan después de una comida en proporción directa al contenido calórico. Aunque se han encontrado diferencias importantes en sujetos delgados y obesos, algunos estudios han demostrado concentraciones significativamente más bajas en sujetos obesos. En sujetos con peso normal la infusión intravenosa de PP resultó en una reducción de 25% de la ingesta en 24 h. Aunque el PP puede ser potencial en el campo de los fármacos antiobesidad, es degradado rápidamente en la circulación, y el desarrollo de agonistas Y4 podría ser más exitoso.⁷

Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)

El GLP-1, GLP-2, oxintomodulina y glucagón, son péptidos derivados del proglucagón. El proglucagón se expresa en el páncreas y células L del intestino del-

gado, mientras que la oxintomodulina, GLP-1, GLP-2 son productos principales del cerebro y del intestino.²⁰

El GLP-1 es cosecretado con el PYY de las células L en el intestino y tiene un potente efecto incretina al estimular la secreción pancreática de insulina dependiente de glucosa. Además el GLP-1 posee efectos tróficos sobre las células beta pancreáticas. La degradación por la enzima DPPIV y el rápido aclaramiento renal inactivan y remueven el GLP-1 de la circulación, resultando en una vida media de 1 a 2 min. El GLP-1 tiene dos formas biológicamente activas, GLP-1 (7-37) y GLP-1 (7-36) amida, esta última es la mayor forma circulante en humanos. La expresión de su receptor (GLP-1R) está ampliamente distribuida en el cerebro, el tracto gastrointestinal y el páncreas. Las concentraciones circulantes de GLP-1 se elevan rápidamente después de una comida y caen en el estado de ayuno. La evidencia de estudios recientes sugiere que estas concentraciones se elevan con la anticipación de una comida. El GLP-1 reduce la ingesta de alimentos, suprime la secreción de glucagón y retrasa el vaciamiento gástrico. La infusión intravenosa de GLP-1 resulta en reducción dosis-dependiente de la ingesta de alimentos en sujetos normales y obesos, aunque los sujetos obesos tienen una respuesta posprandial plana, comparado con los sujetos delgados.¹⁷

Péptido similar al glucagón tipo 2 (GLP-2)

Al igual que el GLP-1, el GLP-2 es secretado de las células enteroendocrinas en una forma dependiente de nutrientes. En estudios realizados en roedores y humanos, el GLP-2 ha demostrado no tener efecto sobre la ingesta de alimentos, tanto en forma aguda como crónica. Sin embargo, tiene efecto intestinal trófico, y su administración subcutánea estimula la proliferación de las criptas intestinales. Su utilidad se ha desarrollado en la enfermedad intestinal inflamatoria crónica.¹⁷

Oxintomodulina (OXM)

La oxintomodulina es otro producto del gen proglucagón y es liberado a partir de las células L intestinales en respuesta al alimento ingerido y en proporción al contenido calórico. La administración de OXM reduce la ingesta de alimentos e incrementa el gasto de energía tanto en roedores como en humanos. Al igual que el GLP-1, la OXM es degradada por la enzima DPPIV.²¹

Glucagón

El glucagón es producido por las células alfa de los islotes pancreáticos. En contraste con el GLP-1 y la insulina, la hipoglucemia causa un incremento en la secreción de glucagón, resultando en glucogenólisis hepática. La administración

intraperitoneal y subcutánea de glucagón en ratas reduce la ingesta y el tamaño de los alimentos, además de reducir la ganancia ponderal.⁷

Colecistocinina (CCK)

La colecistocinina fue la primera hormona conocida que modula la ingesta de alimentos. Se secreta en forma posprandial por las células I del intestino delgado a la circulación, con una vida media en plasma de unos pocos minutos. Sus concentraciones se elevan rápidamente, alcanzando un pico a los 15 min después de una comida. Se ha reportado que reduce el apetito tanto en humanos como en roedores. Tiene dos tipos de receptores: CCK1 y CCK2, y ambos se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro, incluyendo el tallo cerebral y el hipotálamo. Su acción anorexigénica parece ser mediada a través de CCK1R sobre las señales aferentes vagales. Aunque la infusión intermitente de CCK en ratas al inicio de cada comida reduce el tamaño, es compensada por un incremento en la frecuencia de los alimentos.²²

Amilina

La amilina es almacenada y liberada junto con la insulina en respuesta a la ingesta de alimentos. Las concentraciones circulantes de amilina son más altas en sujetos obesos que en delgados. La administración de amilina reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal, y ha mostrado mejorar el control glucémico y las causas de pérdida de peso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Su acción anorexigénica parece estar asociada con el sistema serotonina–histamina–dopamina en el cerebro, así como la inhibición de liberación del NPY.²³

Hormonas orexigénicas: grelina

Es la única hormona intestinal con efecto orexigénico. Fue identificada inicialmente como un ligando endógeno para el receptor del secretagogo de la hormona de crecimiento (GHS–R) en el estómago de la rata. Sin embargo, el GHS–R se expresa también en el núcleo arcuato hipotalámico, y las concentraciones circulantes de grelina han mostrado incrementarse antes de los alimentos y caer rápidamente después de comer. En roedores, la administración periférica y central de grelina incrementa la ingesta de alimentos y la ganancia ponderal, con reducción de la utilización de grasa.

Las concentraciones plasmáticas de ayuno de grelina son más altas en sujetos con anorexia nervosa y en sujetos inducidos a dietas perdedoras de peso, mientras que los sujetos obesos demostraron concentraciones más bajas de grelina y supresión posprandial de la misma.²⁴

Señales informativas del estado nutricional y metabólico

Las señales de adiposidad se encuentran involucradas con la regulación a largo plazo del balance energético, mientras que los péptidos intestinales modulan la ingesta de alimentos, dependiendo del alimento ingerido.

Insulina

La concentración de insulina en plasma es proporcional a la masa grasa y a la ingesta reciente de hidratos de carbono y proteínas. Se han identificado receptores de insulina en regiones del SNC relacionadas con el comportamiento alimentario, especialmente en el núcleo arcuato del hipotálamo. La insulina circulante penetra a través de la barrera hematoencefálica mediante un mecanismo mediado por receptores. La infusión intracerebroventricular de insulina suprime la ingesta en babuinos y reduce en 50% la hiperfagia que acompaña a la deficiencia de insulina en ratas diabéticas. Este efecto tiene lugar en el hipotálamo, y más concretamente sobre las neuronas que producen NPY y melanocortina en el núcleo arcuato. Además, la insulina incrementa la actividad simpática y, por tanto, es un modulador del gasto energético. Al igual que la leptina, la insulina interactúa con moduladores rápidos de la ingesta modificando su potencia, como ocurre con la amplificación del efecto inhibitor de la ingesta de CCK. Igualmente, se ha descrito un efecto inhibitor de la concentración de grelina en un modelo de pinzamiento euglicémico hiperinsulinémico en pacientes obesos.

Otras moléculas de origen adiposo, como la proteína estimuladora de la acilación (ASP), la adiposina y la adiponectina, pueden ejercer una influencia indirecta a través de la modulación de la secreción o la acción de la insulina, o de la regulación del gasto energético. Idénticas consideraciones a las comentadas con respecto a la leptina y las dietas ricas en grasas son aplicables a la insulina, cuya síntesis y transporte a través de la barrera hematoencefálica no se ve estimulada por la grasa, lo que puede facilitar el aumento ponderal en relación con la ausencia del efecto central inhibitor de la insulina sobre el apetito.⁵

Leptina

Es una proteína de 16 kDa codificada por el gen *ob* y segregada por el adipocito, cuya concentración en plasma es proporcional a la masa grasa. Su administración sistémica, y especialmente la intracerebroventricular, reduce el apetito y el peso corporal; asimismo, estimula el gasto energético mediante la activación del tono simpático. Se han descrito diferentes tipos de receptores específicos, entre los que el Ob-Rb, que emplea el sistema JAK-STAT como señalizador intracelular, es el que se encuentra predominantemente implicado en la mediación de la reduc-

ción del apetito. La acción de la leptina sobre el comportamiento alimentario tiene lugar en el hipotálamo, donde estimula el sistema melanocortinérgico e inhibe el complejo neuronal NPY/AgRP, lo que resulta en un efecto anorexigénico y estimulador del consumo energético. Las mutaciones que originan deficiencia de leptina o de su receptor producen hiperfagia, obesidad e infertilidad en humanos.

Aun cuando la concentración de leptina es proporcional a la magnitud del compartimento graso, el ayuno la reduce de forma aguda, lo que posibilita y potencia los efectos de otras señales centrales y periféricas de acción orexigénica (NPY, AgRP, grelina) y atenúa las de carácter anorexigénico (CCK, PYY, GLP-1) para favorecer la ingesta de alimentos. Así, existe una interrelación funcional evidente entre la leptina y otras señales hormonales originadas en el tracto gastrointestinal o en el SNC para modular la conducta alimentaria. La regulación de la concentración de leptina está sujeta a múltiples factores. Los estrógenos, la insulina y los glucocorticoides estimulan la secreción de leptina. El decepcionante hallazgo que supuso la demostración de hiperleptinemia en la obesidad, atribuido, al menos en parte, a fenómenos de resistencia a la leptina, ha reorientado su papel fisiológico hacia las situaciones de desnutrición, en la que la hipoleptinemia contribuiría a estimular la ingesta y el ahorro energético, y a las relacionadas con otras funciones como la reproducción, la inmunidad o el sistema cardiocirculatorio, en las que se ha demostrado una participación significativa de la leptina. En contraste con las dietas ricas en hidratos de carbono, que estimulan la secreción de insulina y leptina, la ingesta de una alimentación rica en grasas se acompaña de disminución de los valores de leptina, que puede favorecer el aumento del apetito y la reducción en el gasto energético y, por tanto, el desarrollo de obesidad. La fructosa no estimula la secreción de insulina ni de leptina, por lo que las dietas ricas en este hidrato de carbono pueden reducir el freno a la ingesta inducido por la elevación de ambas señales inhibitoras de la ingesta.⁵

CONCLUSIONES

La obesidad es el resultado de un balance positivo entre la cantidad total de energía ingerida y el catabolismo de ésta. La ineficacia de la terapéutica farmacológica actual, así como de las estrategias nutricionales para combatir o revertir obesidad, tiene sentido cuando se consideran los sistemas neurales complejos y redundantes que confieren el fuerte impulso básico para comer.

De acuerdo con este escenario, la causa primaria de obesidad son los cambios ambientales y en el estilo de vida. Por lo tanto las estrategias de prevención y tratamiento deben de estar encaminadas hacia la reversión o modificación de estos nuevos patrones de conducta.

REFERENCIAS

1. WHO (Obesity) 2008.
2. **Wilding JP:** Neuropeptides and appetite control. *Diabet Med* 2002;19:619–627.
3. **Farooqi S, O’Rahilly S:** Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev* 2006;27:710–718.
4. **Hinney A, Vogel CI, Hebebrand J:** From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010.
5. **Salvador J, Frühbeck G:** Regulación de la ingesta alimentaria: una perspectiva clínica. *Endocrinol Nutr* 2005;52(8):404–430.
6. **Mayer J, Thomas D:** Regulation of food intake and obesity. *Science* 1967;156:328–337.
7. **Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR:** The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocrine Journal* 2010;57(5):359–372.
8. **Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr., Seeley RJ, Baskin DG:** Central nervous system control of food intake 2000. *Nature* 404: 661–671.
9. **Huszar D, Lynch CA, Fairchild–Huntress V, Dunmore JH, Fang Q et al.:** Targeted disruption of the melanocortin–4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997;88:131–141.
10. **Tao YX:** Molecular mechanisms of the neural melanocortin receptor dysfunction in severe early onset obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2005;239:1–14.
11. **Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS et al.** Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998;393:72–76.
12. **Bailey EF:** A tasty morsel: the role of the dorsal vagal complex in the regulation of food intake and swallowing. Focus on “BDNF/TrkB signaling interacts with GABAergic system to inhibit rhythmic swallowing in the rat,” by Bariohay et al. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;295:R1048–1049.
13. **Schwartz GJ:** The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. *Nutrition* 2000;16:866–873.
14. **Schwartz GJ, Salorio CF, Skoglund C, Moran TH:** Gut vagal afferent lesions increase meal size but not block gastric preload–induced feeding suppression. *Am J Physiol* 1999; 276:R1623–R1629.
15. **Tibiriça E:** The multiple functions of the endocannabinoid system: a focus on the regulation of food intake. *Diabetol Metabol Syndrome* 2010;2:5.
16. **Wynne K, Stanley S, McGowan B:** Appetite control. *J Endocrinol* 2005;184:291–318.
17. **Alvarez CM, González Matías LC, Gil LM, Fonstans PS, Romani PM, Vigo GE et al.:** Las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta de alimentos. *Endocrinol Nutr* 2009;56(6):317–330.
18. **Vincent RP, Le Roux CW:** The satiety hormone peptide YY as a regulator of appetite. *J Clin Phatol* 2008;61:548–552.
19. **Giménez PO, Assumpta C:** Péptido YY: una nueva estrategia en el tratamiento de la obesidad. *Endocrinol Nutr* 2009;56(1):1–3.
20. **Drucker DJ:** The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006;3:153–165.
21. **Cummings DE, Overduin J:** Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007; 117:13–23.
22. **Moran TH, Kinzig KP.** Gastrointestinal satiety signals II: cholecystokinin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G183–G188.
23. **Rushing PA, Hagan MM, Seeley RJ, Lutz TA, Woods SC:** Amylin: a novel action in the brain to reduce body weight. *Endocrinology* 2000;141:850–853.
24. **Cummings DE, Foster–Schubert KE, Overduin J:** Ghrelin and energy balance: focus on current controversies. *Curr Drug Targets* 2005;6:153–169.

El manejo de la diabetes va más allá de la prescripción de un plan de alimentación

Rosa Isela Ramos, Lubia Velázquez López, Vicente Luis Soid A.

INTRODUCCIÓN

El objetivo del manejo de la diabetes es controlar y mantener los niveles de glucosa dentro de los rangos normales; un buen control glucémico se asocia con una reducción en el desarrollo y la progresión de complicaciones, así como con una mejor calidad de vida.¹

Varios factores biológicos y psicosociales intervienen de forma directa e indirecta en el manejo adecuado de la diabetes, y asimismo la conducta de la persona con diabetes es influenciada por la interacción con la familia, la sociedad, la cultura, los sistemas de salud y el nivel socioeconómico, aspectos que se asocian a un cumplimiento deficiente de las recomendaciones dadas para su atención.² Esto favorece que cada día sea más difícil el manejo nutricional de la enfermedad.

Actualmente no existe un plan de alimentación universal para el tratamiento óptimo de la diabetes; el apego al tratamiento nutricional depende del conocimiento que tenga la persona con diabetes sobre su enfermedad, de la educación brindada por el personal de salud y de la red de apoyo familiar.³

Un estudio refuerza la importancia de comprender el contexto social y las creencias sobre la enfermedad para lograr un control adecuado, involucrando a los miembros de la familia en las discusiones y la educación sobre el manejo de la enfermedad.⁴

El Dr. Elliot Joslin decía que la educación de la persona con diabetes no sólo forma parte del tratamiento, sino que es el tratamiento en sí, y que existen muchas razones para educar, pero la mejor es que “la persona con diabetes vive con la

enfermedad todos los días” y debe aprender a vivir con ella y mejorar su calidad de vida.⁵

La educación en diabetes no es una intervención aislada, sino un proceso continuo. Las necesidades educativas de las personas evolucionan con el tiempo, ya que al ir progresando su diabetes cambian sus necesidades individuales y sus planes de tratamiento. Por lo tanto, debe ofrecerse educación en el momento del diagnóstico y durante todo el curso de la enfermedad. Educar no es sólo transmitir conocimientos, sino tratar de modificar comportamientos y estilos de vida, un programa de educación en diabetes brinda a las personas una oportunidad de enfrentar sus temores y sentimientos, compartirlos con los profesionales de la salud, y con otras personas que tienen sus mismos problemas.⁵

Las personas con diabetes suelen tener otras comorbilidades asociadas,^{6,7} lo cual dificulta aún más el autocuidado. La educación va dirigida hacia la prevención, la monitorización y el control de estas complicaciones, además de mejorar el manejo de la enfermedad; se pueden generar cambios permanentes en la práctica diaria, por lo tanto la educación puede ser tan importante y eficaz como la intervención farmacológica, y debe estar unida a todas las opciones terapéuticas.⁸

Los grupos de ayuda mutua (GAM) deben tener objetivos muy claros que garanticen que los integrantes recibirán la capacitación (conocimientos, habilidades y destrezas) necesaria para contribuir a la prevención, el manejo y las comorbilidades de la diabetes. Asimismo, esta estrategia buscará reforzar la atención personalizada en forma grupal, para mejorar el apego a la alimentación y lograr un control metabólico integral, haciendo partícipe a la familia o a la red de apoyo.^{9,10}

De ahí la importancia de incorporar este tipo de estrategias educativas a través de la creación de GAM para el logro de estas metas: educación sistematizada adaptada al grupo a quien va dirigida, con el objetivo de lograr un autoaprendizaje activo participativo, aprender haciendo, de la teoría a la práctica, identificando y aprendiendo a vencer las barreras, y en conjunto solucionar problemas. La educación grupal ayuda a lograr cambios permanentes en el estilo de vida y a adquirir habilidades y destrezas para el autocuidado, y con la que cada persona con diabetes se hace responsable del manejo y cuidado de su enfermedad.¹¹

A pesar de las múltiples estrategias de intervención, no se ha logrado impactar completamente en el manejo adecuado de la alimentación. Una revisión sistemática sugiere un beneficio de la educación individual sobre el control glucémico, en comparación con la atención habitual en un subgrupo de personas con un HbA_{1c} mayor de 8%. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas entre la educación individual y la educación habitual.¹²

Varias intervenciones individualizadas en el cara a cara con el paciente han mostrado impacto positivo en la reducción de la glucosa de ayuno, la hemoglobina glucosilada, y los indicadores antropométricos y de control metabólico.^{13,14}

Sin duda alguna la terapia nutricional personalizada busca hacer los ajustes pertinentes e individuales según el estado de salud de la persona con diabetes y las complicaciones existentes, ofreciendo un beneficio en el control metabólico, en el cual el mayor impacto se obtiene si se logra eslabonar la estrategia individualizada con la grupal.

En las personas con diabetes se sugiere un plan de alimentación ajustado a características personales, hábitos de nutrición, costumbres, recursos económicos y comorbilidad presente. Inicialmente y de forma sencilla esto se puede hacer a través del recordatorio de 24 h de alimentos, para identificar el tipo y la cantidad de los mismos, haciendo énfasis en aquellos con alto contenido en carbohidratos o azúcares y grasas, y horarios de comida, caracterizando el patrón de consumo de alimentos.¹⁵

Además, se debe seguir identificando:

- a. El estado nutricional de la persona con diabetes: desnutrición, peso normal, sobrepeso u obesidad para ajustar la terapia nutricional. Dada la limitada adherencia que existe a la intervención nutricional, se debe identificar la disponibilidad para cambiar los hábitos de alimentación, las barreras para seguir una nutrición saludable y garantizar la red de apoyo familiar.
- b. Atención de comorbilidades: nefropatía diabética (excreción de albúmina urinaria mayor de 300 mg/24 h o 20 a 200 µg/min). En la dislipidemia y la cardiopatía coronaria se sugiere una ingestión de grasa saturada menor a 7% de las calorías totales y un consumo de colesterol total < 200 mg/día, así como evitar la ingesta de grasas *trans*. En la hipertensión es importante lograr y mantener el índice de masa corporal (IMC) deseable, controlar los niveles de glucosa, disminuir el consumo de alcohol, evitar el tabaquismo y favorecer el ejercicio físico constante. El consumo de sodio deberá ser menor a 2 000 mg/día. A la par, se debe controlar las cifras de presión arterial igual o por debajo de 125/75 mmHg.^{16,17}

Estudios con intervención dietética han evidenciado que el indicar una ingesta de proteínas de 0.8 g/kg de peso retarda la evolución de la enfermedad, disminuyendo la excreción de albúmina en orina;^{18,19} un control metabólico adecuado, en combinación con una ingesta moderada de proteínas provenientes de carnes blancas, ha sido eficaz para retardar la evolución de la nefropatía diabética.²⁰

La Asociación Estadounidense de Diabetes sugiere metas de control para evitar o retardar las complicaciones (cuadro 5–1).

Los parámetros sugeridos para el plan de alimentación se muestran en el cuadro 5–2. La alimentación no debe ser diferente a la de la familia del diabético, debe ser atractiva y no debe implicar un costo extra, así como fraccionarse por lo menos en cinco tiempos de comida al día: desayuno, tentempié matutino o por la mañana, comida, tentempié vespertino o por la tarde y cena. Los tentempiés

Cuadro 5–1. La terapia nutricional debe contribuir al logro del control metabólico integral¹

Metas del tratamiento	Bueno
Glucosa de ayuno mg/dL	< 100
Hemoglobina glucosilada %	< 6
Colesterol total mg/dL	< 200
Triglicéridos en ayuno mg/dL	< 150
Colesterol HDL mg/dL	> 40
Colesterol LDL mg/dL	< 100

¹ Standards of medical care in diabetes 2010. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S11–S61.

Cuadro 5–2. Recomendaciones nutricionales para elaborar el plan de alimentación^{1,2}

Componente nutricional	Recomendación
Calorías	Bajo peso: 35 kcal/kg de peso. Peso normal: 30 kcal/kg de peso. Sobrepeso u obesidad: 25/kcal/kg de peso
Carbohidratos	50 a 55% del VCT. ³ Sugerir verduras, cereales, leguminosas, leche baja en grasa y menor consumo de frutas. Enseñar el sistema de equivalencias o de intercambio de alimentos y resaltar los alimentos con mayor contenido de carbohidratos o azúcares. El uso del índice glucémico de los alimentos aunque tiene un beneficio adicional modesto
Proteínas	10 a 15% del VCT. ³ Sugerir proteínas provenientes de tejidos magros preponderando el consumo de carnes blancas (pollo, pescado, pavo, pescado) especialmente en sujetos con nefropatía
Grasas	30% del VCT ³ de grasas, menos de 10% debe provenir de grasa saturada y <i>trans</i> . 12 a 15% de grasa monoinsaturada y menos de 10% de grasa poliinsaturada
Fibra	La ingestión de fibra debe cubrir al menos 30 g al día, sugerir la fibra proveniente de verduras y cereales integrales. La fibra contenida en frijoles, avena y frutas deberá sugerirse con moderación y con cautela dado el efecto en los niveles de glucosa
Vitaminas y minerales	Las requeridas para cubrir las necesidades fisiológicas. Se sugiere suplementar en caso necesario con potasio y magnesio; así como cubrir el requerimiento de calcio de 1 000 a 1 500 mg diarios
Edulcorantes no nutritivos	La <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) aprobó como seguros para el consumo humano (sacarina, aspartame, acesulfame potásico y sucralosa)

¹ Standards of medical care in diabetes 2010. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S11–S61.

² Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31:S61–S78.

³ VCT: valor calórico total. Para el cálculo de calorías es importante tomar en cuenta el peso normal del paciente y no su peso actual.

son pequeñas porciones de alimentos que ayudan a mantener la glucosa en niveles normales. Realizar estos tiempos de comida favorece mayor apego a la alimentación, reduce los picos de glucosa posprandial (después de las comidas) y es muy útil en las personas con terapia de insulina. Es importante mantener horarios fijos a la hora de realizar los diferentes tiempos de comida, pues evitará bajas de glucosa y consumo abundante de alimentos.²¹

Varias herramientas pueden optimizar el plan de alimentación. El Sistema de equivalencia o de intercambio de alimentos es una herramienta didáctica sencilla para dar variedad a la alimentación individual, en el cual el alimento equivalente (porción o ración) tiene un aporte nutrimental similar a los de su mismo grupo (p. ej., una tortilla de maíz vs. 1/3 de bolillo sin migajón, que tienen cantidades de carbohidratos similares, 13 g).²² Sin embargo, algunos alimentos del mismo grupo elevan de forma importante los niveles de glucosa en sangre, esto es debido al tipo de azúcar o carbohidratos presentes. Los carbohidratos o azúcares simples, como la glucosa y la fructosa, dan sabor dulce a las frutas, y al ser ingeridos el organismo los absorbe rápidamente y hace que se secrete insulina, estimulando el apetito y favoreciendo los depósitos de grasa. Los carbohidratos o azúcares complejos, como la celulosa, contenidos en las paredes de verduras o vegetales, al ser consumidos son de lenta absorción por el organismo.²³ Esto refuerza la idea de no sugerir una alimentación que le permita a la persona con diabetes comer de todo un poquito o, en su caso, recomendar sólo dejar de comer cosas dulces o azúcares. Paradójicamente, a veces las personas con diabetes creen que si el alimento no tiene sabor dulce no es capaz de incrementar los niveles de glucosa en la sangre.²³

En la actualidad se ha visto un incremento acelerado de productos *light*, ligero, cero grasas o azúcar, que invaden los estantes de los supermercados. Es decir, son alimentos que han sufrido una reducción o sustitución de algunos de los componentes para lograr que tengan un menor aporte calórico porque han sido descremados o porque se les ha reducido o sustituido cantidades importantes de azúcar. Sin embargo, no todos los productos que se dicen llamar *light* lo son. Para una adecuada selección de un alimento *light* hay que verificar los componentes revisando el tipo de edulcorante; alimentos que no proporcionan calorías pero sí el sabor dulce contienen edulcorantes no nutritivos, como sacarina, acesulfame potásico, aspartame y sucralosa.²⁴ Los edulcorantes nutritivos, como azúcar en todas sus variedades, miel, piloncillo, panela, dextrosa, sacarosa, fructosa, glucosa, lactosa, maltosa, manitol o sorbitol, proporcionan sabor dulce a los alimentos y por lo tanto aportan calorías. Varios productos considerados *light* o etiquetados para personas con diabetes tienen edulcorantes nutritivos, como dulces, gomitas, mermeladas, productos de repostería etc., estos productos son reducidos en calorías y azúcares y su consumo puede contribuir al aumento de ingesta calórica y al aumento de peso.²⁵ La información nutricional que se proporciona en las eti-

Cuadro 5–3. Declaraciones más usuales para identificar el contenido de calorías y nutrientes de productos industrializados

Nutriente	Declaración
Calorías o energía	
Libre	Menos de cinco calorías por porción
Bajo	≤ 40 calorías por porción
Grasas o lípidos	
Libre	Menos de 0.5 g de grasas por porción
Libre "grasas saturadas"	Menos de 0.5 g de grasas saturadas
	Menos de 0.5 g de ácidos grasos <i>trans</i> ¹
Bajo contenido	≤ 3 g de grasas totales
Bajo contenido "grasas saturadas"	≤ 1 g de grasas saturadas
Reducido	25% menos de grasa que la versión común
Carbohidratos o azúcares	
Libre	Menos de 0.5 g de azúcar por porción
Reducido	25% menos de azúcar que la versión común
Colesterol	
Libre	Menos de 2 mg por porción
Bajo contenido	≤ 20 mg por porción
Reducido	25% menos de colesterol que la versión común
Sodio	
Libre	Menos de 5 mg de sodio por porción
Muy bajo	≤ 35 mg de sodio
Bajo contenido	≤ 140 mg de sodio
Reducido	25% menos de sodio que la versión común
Fibra	
Alto	≥ 5 g o más de fibra por porción
Buena fuente	Entre 2.5 y 4.9 g de fibra por porción

¹ Los aceites vegetales se someten a procesos industriales para aumentar su duración y darles más sabor a los alimentos; estas grasas o aceites vegetales cambian a una forma artificial mediante un proceso denominado hidrogenación, convirtiendo los aceites vegetales en sólidos.

quetas da información sobre el tamaño de la porción en gramos y número de porciones por envase, la descripción de la cantidad de calorías y nutrientes (proteínas, carbohidratos, grasas, tipo de grasa, colesterol, sodio, fibra) y contenidos en el producto por porción, así como los ingredientes. Sin embargo, pareciera muy fácil identificarlos, y sí lo es, siempre y cuando se conozca la diferencia entre libre, bajo o reducido. Se han definido determinadas declaraciones que pueden utilizarse a la hora de elegir un producto. En el cuadro 5–3 se detallan algunas de las declaraciones más usuales.²⁶

El Índice glucémico de los alimentos (IG) es una clasificación de los alimentos basada en la respuesta posprandial de la glucosa sanguínea, comparado con un alimento de referencia (glucosa pura); nutricionalmente es importante saber qué cantidad de carbohidratos o azúcares tiene cada alimento, así como lo rápido que son digeridos y absorbidos en el cuerpo. Se interpretan con un índice glucémico

alto a aquellos alimentos que rápidamente suben los niveles de azúcar en sangre, y los que elevan muy lentamente el azúcar son considerados con un índice glucémico bajo. Sin embargo, IG no es determinante, ya que se pueden encontrar variedades según ciertas características de los alimentos (cantidad de agua y tiempo de cocción, o madurez en el caso de las frutas).²⁷

Bornet y col., a través de una revisión sistemática, evaluaron si la alteración de la respuesta glucémica *per se* ayuda a modular la saciedad. Se documentó que los alimentos o comidas con bajo IG tienen un efecto mayor en la saciedad que los alimentos con alto índice glucémico. Esto corrobora cómo los alimentos con bajo índice glucémico ayudan a sentirse más lleno durante más tiempo vs. aquellos con IG alto.²⁸

Se considera índice glucémico alto ≥ 70 , moderado 56 a 69, y bajo ≤ 55 . A pesar de ser una herramienta utilizada desde hace más de dos décadas, su uso sigue siendo controversial.^{29,30}

Se considera oportuno plasmar algunas sugerencias para lograr mejor apego al plan de alimentación; comer fuera de casa puede constituir un riesgo, dada la existencia de alimentos relativamente baratos, altos en grasas saturadas, sal y azúcares, usualmente carentes de calidad y equilibrio nutricional. Aunque pareciera difícil, sí es posible organizar la comida fuera de casa. Una opción es poder llevar desde el hogar pequeñas cantidades de alimentos que no sean perecederos y que se puedan consumir a temperatura ambiente (ensaladas de hojas verdes, verduras cocidas o crudas, porciones de quesos bajos en grasas, yogurt, ensaladas de pollo o atún, rollitos de jamón con queso etc.). En el restaurante se puede elegir carne, pollo o pescado asados o a la plancha, combinados con verduras o ensaladas, o en su caso optar por los guisados que incluyan verduras. Si se prefiere la cocina económica por el menor costo del menú, deberá evitar alimentos empanizados, capeados o fritos, y preferir sopas de verduras en lugar de sopa de pasta; es aconsejable tomar agua simple, o refrescos de dieta en lugar del agua dulce; elija una porción de arroz o pan o tortilla o frijoles. Los sitios donde se expende comida rápida ofrecen alimentos con alta densidad energética, dada por su alto contenido en grasas y azúcares, y son generosamente condimentados con sal; de igual forma, ofrecen porciones más grandes de lo usual, se promueve el consumo elevado de bebidas azucaradas, los menús suelen ser escasos en verduras, frutas y cereales integrales, y normalmente ofrecen alimentos que tienen un alto índice glucémico.

Diversos estudios han evaluado el efecto de tipos de dieta o la modificación en el contenido de macronutrientes,^{31,32} pero existe poca evidencia que evalúe de forma integral el entorno cultural, social, psicológico y familiar, el cual puede estar influyendo fuertemente en la falta de apego al tratamiento en los diabéticos. Aun cuando no se tienen respuestas concretas a la falta de apego a la alimentación, se sugieren algunos puntos en donde se puede incidir:

- a. El plan de alimentación debe ser prescrito por un profesional de nutrición, tomando en cuenta las características particulares de cada persona con diabetes, buscando la mejor estrategia para lograr y mantener la modificación de los hábitos alimentarios saludables.
- b. La persona con diabetes debe recibir educación con respecto a su enfermedad, conocer los cuidados y la importancia de la alimentación en el control de la enfermedad.
- c. El profesional de salud debe mantener una relación más estrecha o de confianza con la persona con diabetes, de tal manera que pueda identificar algunos aspectos psicológicos, p. ej., ¿qué piensa?, ¿cómo se siente? y ¿qué cree sobre la diabetes?, detectando signos como tristeza, depresión, enojo, culpa, ansiedad etc., e incidir en la modificación de la actitud a través de estrategias conductuales.
- d. El plan de alimentación debe ser planeado de forma integral y dirigido a toda la familia, proporcionar motivación constante a aquellos sujetos que logran el control metabólico, e incentivar a continuar nuevamente con el plan de alimentación a las personas que aún no logran control.
- e. Se debe motivar a las personas con diabetes a realizarse el automonitoreo de glucosa capilar en el hogar antes de su visita médica o el control de salud, con el objetivo de hacer los ajustes necesarios en la alimentación y en el tratamiento médico e identificar las hipoglucemias e hiperglucemias; este control puede ser utilizado tanto en sujetos con antidiabéticos orales o con insulina.³³ (Ver anexo 1).

CONCLUSIÓN

Sin duda alguna, la terapia nutricional es un componente esencial y exitoso para el manejo adecuado de la diabetes, aunque la experiencia en la práctica clínica muestra lo difícil del apego a la alimentación. Se debe continuar fortaleciendo estrategias que propicien cambios positivos para un estilo de vida saludable.

Cuando se habla de educación en diabetes, se habla de educación para todos los profesionales de la salud, así como para niños, adultos y familiares. Para ello se debe contar con la participación activa del personal de salud, de manera que la terapia nutricional sea reforzada desde el consultorio y con los grupos de ayuda mutua, que día a día se posicionan como una estrategia fundamental en el área educativa para el control de la enfermedad, otorgándole las herramientas para ser agentes de cambios.

Finalmente, la información presentada en este capítulo no pretende ser una guía, más bien busca reforzar lo ya evidenciado en guías nacionales e internacio-

Anexo 5–1. Monitoreo de glucosa

Día/fecha	Antes desa- yuno	2 h después desa- yuno	Antes de comida	2 h después comida	Antes de cena	2 h después cena	3:00 de la madru- gada	Comen- tario
Tratamiento								
Lunes	█							
Miércoles			█					
Viernes					█			
Sábado							█	
Lunes	█							
Miércoles			█					
Viernes					█			
Sábado							█	
Lunes	█							
Miércoles			█					
Viernes					█			
Sábado							█	
Lunes	█							
Miércoles			█					
Viernes					█			
Sábado							█	

nales. No obstante, se sugieren estrategias realizadas en la experiencia clínica que han logrado resultados favorables en el control y manejo de la diabetes mellitus tipo 2.

REFERENCIAS

1. **Thomas DE, Elliott EJ:** The use of low-glycaemic index diets in diabetes control. *Br J Nutr* 2010;(4):27:1–6.
2. **Lerman I, Lozano L, Villa AR, Hernández Jiménez S, Weinger K et al.:** Psychosocial factors associated with poor diabetes self-care management in a specialized center in Mexico City. *Biomed Pharmacother* 2004;58(10):566–570.
3. **Herenda S, Tahiroviæ H, Poljakoviæ D:** Impact of education on disease knowledge and glycaemic control among type 2 diabetic patients in family practice. *Bosn J Basic Med Sci* 2007;7(3):261–265.
4. **White P, Smith SM, Hevey D, O’Dowd T:** Understanding type 2 diabetes: including the family member’s perspective. *Diabetes Educ* 2009;35(5):810–817.
5. Joslin EP. The treatment of diabetes mellitus: with observations upon the disease based upon one thousand cases. Lea and Febinger. Philadelphia, 1917.
6. **Meeuwisse Pasterkamp SH, van der Klauw MM, Wolffenbuttel BH.** Type 2 diabetes mellitus: prevention of macrovascular complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;3: 323–341.
7. **González JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L et al.:** Depression and diabetes treatment non-adherence: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31(12):2398–2403.

8. **Herenda S, Tahiroviæ H, Zildziæ M:** Impact of education on metabolic control in type 2 diabetic patients in family practice. *Med Arch* 2007;61(4):236–239.
9. **Lara EA, Aroch CA, Jiménez RA, Arceo GM, Velázquez MO:** Grupos de Ayuda Mutua: estrategia para el control de diabetes e hipertensión arterial. *Arch Cardiol Méx* 2004;74(4):330–336.
10. **Muñoz Reyna AP, Ocampo Barrio P, Quiroz Pérez JR:** Influencia de los grupos de ayuda mutua entre diabéticos tipo 2: efectos en la glucemia y peso corporal. *Arch Med Fam* 2007;9(2):87–91.
11. **Castañeda R, Salcido V, Bulos JMC, Ramos RI:** Estrategia educativa mediante grupos de ayuda mutua con énfasis en nutrición para pacientes con diabetes tipo 2 en unidades de primer nivel de atención. Guía práctica para su implementación. México, 2009.
12. **Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R:** Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21;(1):
13. **Velázquez López L, Sil Acosta MJ, Goycochea Robles MV, Escobedo De la Peña J, Castañeda Limones R:** Efecto de la dieta personalizada en el control metabólico y función renal de pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;46(1):11–18.
14. **Angermayr L, Melchart D, Linde K:** Multifactorial lifestyle interventions in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Behav Med* 2010;40:49–64.
15. **Menchu EM:** Método de recordatorio de un día. En: Madrigal FH, Martínez SH: *Manual de encuestas de dieta*. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca Mor., 1996:65–80.
16. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S61–S78.
17. Standards of medical care in diabetes 2010. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S11–S61.
18. **Pan Y, Guo LL, Jin HM:** Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008;88(3):660–666.
19. **Velázquez López L, Sil Acosta MJ, Goycochea Robles MV, Torres Tamayo M, Castañeda Limones R:** Effect of protein restriction diet on renal function and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Nutr Hosp* 2008;23(2):141–147.
20. **De Mello VD, Zelmanovitz T, Perassolo MS, Azevedo MJ, Gross JL:** Withdrawal of red meat from the usual diet reduces albuminuria and improves serum fatty acid profile in type 2 diabetes patients with macroalbuminuria. *Am J Clin Nutr* 2006;(5):1032–1038.
21. **Pasman WJ, Blokdiijk VM, Bertina FM, Hopman WPM, Hendriks HFJ:** Effect of two breakfasts, different in carbohydrate composition, on hunger and satiety and mood in healthy men. *Int J Obes* 2003;27:663–668.
22. **Marván Laborde L, Pérez Lizaur AB, Palacios González B:** Sistema mexicano de alimentos equivalentes. 2ª ed. México.
23. **Vega Franco L, Iñárritu Pérez MC:** Hidratos de carbono. En: Bourges H, Casanueva E, Rosado JL: *Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bases fisiológicas*. México, Médica Panamericana, 2009:149–158.
24. Asociación Latinoamericana de Diabetes. *Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Tratamiento no farmacológico de la DM2*. Capítulo 6. 2007: 21–23.
25. **Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM:** Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2004;79(4):537–543.
26. <http://www.diabetes.org/espanol/nutricin-y-recetas/lectura-de-las-etiquetas-de-los-alimentos/>. Consultado el 30–8–2010.

27. **Atkinson FS, Foster Powell K, Brand Miller JC:** International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care* 2008;31(12):2281–2283.
28. **Bornet FR, Jardy Gennetier AE, Jacquet N, Stowell J:** Glycaemic response to foods: impact on satiety and long-term weight regulation. *Appetite* 2007;49(3):535–553.
29. Arteaga Llona A. El índice glucémico. Una controversia actual. *Nutr Hosp* 2006;21(Supl 2):S55–S60.
30. **Pérez Lizaur AB, Palacios González B, Castro Becerra AL:** *Sistema mexicano de alimentos equivalentes*. 3ª ed. México.
31. **Angermayr L, Melchart D, Linde K:** Multifactorial lifestyle interventions in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Behav Med* 2010;40:49–64.
32. **Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P et al.:** Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;5:306–314.
33. **Castañeda Limones R, Ramos Hernández R:** El automonitoreo en el paciente con terapia insulínica. En: Rosas Guzmán J, Lyra R, Cavalcanti N: *Diabetes mellitus. Visión latinoamericana*. Río de Janeiro, 2009:255–265.

PREVENIMSS interviene para vencer el reto

*Santiago Echevarría Zuno, Álvaro J. Mar Obeso,
Irma H. Fernández Gárate, Ernesto Krug Llamas,
Carlos B. Armenta Hernández, José E. Fernández Gárate,
Ivonne Mejía Rodríguez, David M. Miranda Canteros*

INTRODUCCIÓN

Históricamente la aplicación de programas de medicina preventiva en el Instituto Mexicano del Seguro Social se ha basado en el criterio de que dichas actividades, junto con las de la medicina curativa y de rehabilitación, constituyen eslabones de una cadena que contribuyen separadamente y en conjunto al logro de una finalidad fundamental del propio Instituto: la preservación de la salud de los derechohabientes. La aspiración es que todos y cada uno de los médicos del Instituto colaboren en las actividades y programas de medicina preventiva. Lo anterior se describía ya en un número especial del *Boletín Médico del IMSS* (suplemento 6, marzo de 1960). Ahí se destacaban los programas preventivos de ese momento: “...se ha iniciado de manera preferente con campañas contra los padecimientos transmisibles. Más adelante se desarrollarán otros programas relativos a las diversas funciones de salud pública, higiene materno–infantil, nutrición, padecimientos no transmisibles, higiene mental y otros”.¹

Hoy, cinco décadas después, ese futuro predecible nos alcanzó; actualmente el IMSS tiene un programa de detección de diabetes mellitus tipo 2 dentro de todos los procesos de PREVENIMSS (Programas Integrados de Salud), programa pionero en el Sector Salud mexicano para la promoción de la salud y la prevención de enfermedades. Es importante destacar que el éxito de un programa de detección para reducir la morbilidad y la mortalidad depende de la interrelación entre la experiencia de la enfermedad por parte de la población blanco, y las características y procedimientos del tamizaje, así como de la efectividad de los

métodos de tratamiento de la enfermedad temprana. Este trayecto lógico cruza necesariamente por la confirmación diagnóstica,² proceso en el cual la participación del médico familiar es fundamental.

DEFINICIÓN

El modelo de atención a la salud del Instituto Mexicano del Seguro Social es de carácter integral, y por ello incluye la prevención, la curación y la rehabilitación. Sin embargo, el énfasis ha estado en la atención al daño, principalmente en la atención hospitalaria, tanto del segundo como del tercer nivel. Esto se ha expresado en deficiencias estructurales de las unidades de medicina familiar del primer nivel y con frecuencia en insuficiente calidad de los servicios que otorgan. Hasta antes del año 2002 la prioridad era la atención al daño y poco se habían desarrollado los servicios preventivos, con excepción de programas como el de vacunación, la hidratación oral y la planificación familiar, que han tenido comprobado impacto en la salud y demografía del país. Lo anterior, aunado a la transición demográfica y epidemiológica, se ha traducido en elevados gastos de atención médica por no intervenir de forma preventiva y anticipatoria.

Para dar respuesta a la problemática mencionada se implementó el proceso de mejora de la medicina familiar, que incluye la estrategia “Programas Integrados de Salud” que reúne en conjunto acciones antes dispersas, de ahí su denominación. Para fines de comunicación social se formó el acrónimo PREVENIMSS, que fusiona el concepto prevención con las siglas del Instituto. Se trata de una estrategia que ordena y sistematiza la prestación de los servicios preventivos a través de cinco grandes programas de salud:

- Del niño (menores de 10 años de edad).
- Del adolescente (de 10 a 19 años de edad).
- De la mujer (de 20 a 59 años de edad).
- Del hombre (de 20 a 59 años de edad).
- Del adulto mayor (60 y más años de edad).

El contenido de los programas se elaboró con base en la magnitud, la trascendencia, el impacto y la vulnerabilidad de los daños o los factores de riesgo a prevenir, y así ha continuado en un proceso activo de actualización de componentes, toda vez que la evidencia científica actual lo permita. Con mucho esfuerzo se logró cambiar el enfoque tradicional de los programas de salud: de la prevención de enfermedades y riesgos específicos, a la protección de la salud de grupos poblacionales.³⁻⁵ Al concentrar las acciones en cada uno de estos grupos se espera mejorar su eficiencia y elevar su impacto.



Figura 6–1. Cartillas de salud y citas médicas (PREVENIMSS) y Cartillas nacionales de salud (Sector Salud), por sexo, grupo de edad y año de edición.

Para cada programa de salud se diseñó una cartilla por derechohabiente, de acuerdo a su edad y sexo; en la figura 6–1 se muestran las que se utilizaron en la implantación del programa y las actuales del año 2010, de acuerdo a la estrategia nacional de promoción y prevención para una mejor salud. La cartilla de salud es un documento personal educativo que contiene todos los procesos y componentes que se otorgan, y fueron diseñadas en diferentes colores.^{6–7}

PREVENIMSS 2002	Sector Salud 2010
Verde, niños menores de 10 años de edad	Verde, niños menores de cero a nueve años de edad
Azul, adolescentes de 10 a 19 años de edad	Azul claro, adolescentes de 10 a 19 años de edad
Rojo, mujeres de 20 a 59 años de edad	Rosa, mujeres de 20 a 59 años de edad
Gris, hombres de 20 a 59 años o más de edad	Azul oscuro, hombres de 20 a 59 años de edad
Dorado, adultos mayores de 59 años	Dorado, adultos mayores de 60 años o más de edad

Se rompe el misterio acerca de las acciones preventivas que cada individuo debe tener: al conocerlas, puede demandarlas. Además, junto con la cartilla de salud se entrega a cada derechohabiente una guía para el cuidado para la salud, de acuerdo a su edad y sexo, la cual está escrita en un lenguaje claro, sencillo y persuasivo, que tiene el propósito de generar la cultura del autocuidado de la sa-

lud y promover la participación comunitaria, tan necesaria en la salud pública. Tanto las guías como las cartillas han estado sujetas a actualización frecuente, tanto en la forma como en el contenido. Es conveniente que todos los trabajadores de la salud del IMSS realicen futuras evaluaciones cualitativas del uso e impacto de estos recursos educativos.

OBJETIVOS

- Describir:
 - De forma general, en qué consiste la estrategia PREVENIMSS.
 - Los procesos y componentes PREVENIMSS que contribuyen para vencer el reto que la diabetes mellitus representa para el IMSS y para México.
- Realizar un ejercicio reflexivo, en un marco exclusivamente académico, con los resultados obtenidos de las fuentes de información de PREVENIMSS y de otros registros institucionales en relación a la detección de diabetes mellitus tipo 2.

DESARROLLO DEL TEMA

PREVENIMSS, descripción general

De acuerdo al Informe Mundial de Salud 2008, las autoridades de salud pueden verse seducidas en un primer momento por la simplicidad de la financiación y la gestión de los programas, pero una vez que éstos se multiplican y la fragmentación se hace incontrolable e insostenible, las ventajas de los enfoques más integrados quedan mucho más patentes. Reintegrar programas una vez que están bien establecidos no es tarea fácil. En el IMSS, durante el año 2001, se diseñó la estrategia PREVENIMSS, la cual se implantó un año después. Fue un trabajo arduo que integró actividades relacionadas con más de 30 programas de salud pública por separado, lo anterior debido a la tendencia mundial de integrar los programas para facilitar las tareas de los trabajadores del primer nivel de atención y elevar la cobertura e impacto de los programas. Todo un reto para los países con limitados recursos económicos y poco personal.

Ese informe describe también que un servicio de salud que sirviera de punto de acceso ambulatorio de los problemas de salud o relacionados con la salud debería ofrecer por tanto una amplia gama de servicios integrados diagnósticos, curativos, de rehabilitación y paliativos. En contraste con los modelos asistenciales

más convencionales, la oferta de servicios debería incluir la prevención y la promoción, así como intervenciones centradas en los determinantes de la mala salud a nivel local. La atención en el primer nivel de atención, enfáticamente en medicina familiar, abre oportunidades a la prevención de enfermedades y la promoción de la salud, así como a la detección temprana de enfermedades; es inaceptable que en los países de ingresos bajos la atención primaria sirva sólo para tratar dolencias comunes; por tanto, la atención primaria requiere equipos de profesionales sanitarios: médicos, personal de enfermería y personal auxiliar con aptitudes sociales y conocimientos biomédicos concretos y especializados. Es inaceptable que en los países de ingresos bajos la atención primaria sea sinónimo de atención prestada por personal no profesional con escasos conocimientos técnicos a las personas de zonas rurales que no pueden permitirse otra opción. Uno de los cinco fallos comunes en la prestación de atención de salud es la atención fragmentada y en proceso de fragmentación; la excesiva especialización de los proveedores de atención de salud y la excesiva focalización de muchos programas de control de enfermedades impiden que se adopte un enfoque holístico con respecto a las personas y las familias atendidas y que se comprenda la necesidad de la continuidad asistencial.⁸ Esa continuidad asistencial en PREVENIMSS requiere de la participación del médico familiar y más allá, aun con el enlace que este profesional puede hacer con los servicios de segundo y tercer nivel en los casos que así lo ameriten. Por todo ello se optó por un programa de salud que integrará los siguientes procesos para cada individuo: promoción de la salud, nutrición, prevención y control de enfermedades, detección de enfermedades y salud reproductiva.

Esto es posible porque hoy en día la ciencia ha avanzado a tal grado que puede detenerse la progresión de ciertas enfermedades cuando son detectadas a tiempo. La factibilidad es fundamental, por lo cual se cuidó ayer y hoy que todas las acciones ofrecidas a los derechohabientes se pudieran cumplir cabalmente con los recursos disponibles.

En el diseño de los programas participó el personal normativo nacional responsable de los programas de salud pública y de salud reproductiva, el personal directivo de todas las delegaciones del Instituto en todo el país, así como el de algunas unidades de medicina familiar en cada delegación. Fundamentalmente participaron maestros en salud pública, epidemiólogos, médicos familiares, pediatras, internistas, ginecoobstetras, oncólogos, enfermeras, nutriólogas y trabajadoras sociales.

PREVENIMSS nació con el objetivo general de elevar la cobertura y el impacto de los programas preventivos de salud. Es bien sabido que los logros en materia de salud pública sólo se dan cuando se incorporan a estos programas un mayor número de personas, es decir, entre mayor sea el número absoluto y relativo de personas que tengan determinada detección o estén protegidos con una vacuna,

más probabilidades existen de tener éxito. En términos generales, coberturas mayores de 85% son las deseables. Otro factor importante es que estas coberturas se mantengan por periodos permanentes y prolongados. En salud pública no existen los cambios inmediatos, además de que muchas, por no decir todas, las intervenciones deberán de tener sinergia con otras políticas públicas ajenas al Sector Salud. PREVENIMSS se marca como objetivo, además de la cobertura, elevar el impacto. Todo un reto en la salud pública de México. Al ser un programa con demasiadas bondades, se visualizaron además objetivos específicos, como otorgar a cada derechohabiente, de acuerdo con su edad, sexo y factores de riesgo, un conjunto de acciones de promoción y protección de la salud, incorporar nuevas acciones preventivas para dar respuesta a la transición demográfica y epidemiológica, estimular la participación de los derechohabientes en el cuidado de su salud e integrar la prestación de los servicios preventivos en las unidades de medicina familiar.

Cada objetivo específico requirió una enorme labor en proyectos concretos para lograr su cumplimiento, proyectos que no son motivo de análisis en este capítulo y que sólo por mencionar algunos destacaremos, p. ej., que se elaboraron cartillas, guías para el cuidado para la salud, programa de sesiones educativas y grupos de ayuda,^{9,10} además de una intensa campaña de comunicación social, se remodelaron las áreas físicas y se equiparon los servicios de medicina preventiva, se elaboró la Guía de atención preventiva integrada,¹¹ y se capacitaron enfermeras, médicos familiares, epidemiólogos, trabajadores sociales, nutriólogas, asistentes médicas, citotecnólogos, técnicos radiólogos y radiólogos.

Una acción fundamental fue el programa de modernización del sistema de información que, a ocho años de su implementación, sus productos nos otorgan datos valiosos para poder analizar el reto, motivo de esta obra.⁷ Los sistemas de información de salud pública, hasta antes de PREVENIMSS, no permitían conocer con precisión la magnitud de algunos factores de riesgo o prevalencias de enfermedades de la propia población derechohabiente del IMSS. Se ha avanzado mucho, hay limitantes, pero se va en el camino correcto.

En resumen, es así como en el año 2002 el IMSS modificó el enfoque de los programas de salud, pasando de la prevención de las enfermedades y riesgos específicos a la protección de la salud de grupos poblacionales, donde desde luego los primeros procesos eran componentes de esta última modalidad. No desaparecieron programas, se integraron en cinco programas de salud muchos años antes del Informe Mundial de Salud 2008.

Desde entonces la estrategia PREVENIMSS promueve la atención preventiva integrada (API), que consiste en realizar todas las acciones preventivas en una sola consulta, por la misma enfermera, en el mismo consultorio o módulo. Ahora no es necesario que la misma persona se forme en varios módulos para recibir las acciones preventivas.¹¹

Intervenciones de PREVENIMSS para vencer el reto de la diabetes mellitus

Promoción de la salud

- **Promoción de la alimentación saludable y el ejercicio**

Desde su implantación los cinco programas de salud tienen como puerta de entrada la promoción de la salud, en la cual se tienen estructuradas sesiones educativas con los temas de mayor impacto; tal es el caso del tema de la alimentación saludable y el ejercicio para prevenir o controlar el sobrepeso y la obesidad, como comprobadas entidades contribuyentes para ocasionar diabetes mellitus. En las unidades de medicina familiar se promueve la alimentación saludable y la práctica sistemática de actividad física en las salas de espera en cada contacto con los derechohabientes, y además como parte importante de la atención preventiva integrada.

- **Campañas PREVENIMSS**

Un pilar fundamental de la estrategia PREVENIMSS es la forma en la cual se envían a la población los mensajes para informar en salud y formar en salud, es decir, cómo el IMSS tiene el propósito de seguir fomentando una cultura en salud para la adopción de un estilo de vida activo y saludable por parte de todos los derechohabientes, con el añadido de que los beneficios pueden ser para toda la población mexicana que está expuesta a estas campañas. El reto es continuar con estas campañas, amalgamando la comunicación social con la comunicación educativa en salud.

En este mismo sentido y dado el grave problema que significa el sobrepeso, la obesidad y la diabetes mellitus en la población derechohabiente, durante los últimos años se han desarrollado intensas campañas de comunicación social, teniendo como temas centrales estas graves enfermedades. Además, en el año 2009 se fortalecieron las actividades de promoción de la salud en unidades médicas, escuelas y centros laborales. Para ello se diseñaron y reprodujeron carteras de alimentación saludable y ejercicio, dípticos como el de “Refrigerio saludable en edad escolar y durante la adolescencia”, videos de actividad física en salas de espera y en centros de trabajo, y el CD-ROM interactivo “Fer quiere saber para qué sirve comer”.

En el año 2008, con apoyo de los medios de comunicación masiva, se llevó a cabo la cruzada “Vamos por un millón de kilos”, experiencia innovadora en México, que además de tener el propósito de que la población perdiera kilogramos, tenía como currículo oculto el de posicionar el tema de la alimentación correcta o saludable y la práctica de actividad física en los hogares mexicanos, es decir, colocar el tema en el debate público. En la versión de ese año, con la participación

del Sector Salud, se inscribieron 2 550 595 personas, con la pérdida de 2 298 111 kg; la meta se superó de forma satisfactoria. En el año 2009 se repitió la cruzada bajo la modalidad “Vamos por más kilos”, en la cual se inscribieron 543 689 personas que lograron una pérdida de 504 619 kg. En ese año la cruzada duró menos por la contingencia de Influenza. En este 2010 no se llevó a cabo.

Evaluación del estado de nutrición

En el IMSS, de forma tradicional en las unidades de medicina familiar y como parte de la atención curativa, se pesa y mide a los derechohabientes antes de otorgarles la consulta. En PREVENIMSS se instaura como proceso obligado de la atención preventiva integrada la evaluación de estado de nutrición por medio de la medición antropométrica: peso, talla y medición de cintura. Dicha evaluación ha permitido a través del tiempo conocer la prevalencia de sobrepeso y obesidad por delegación, por unidad médica, e inclusive poder llegar al detalle por consultorio de forma nominal. Pasó de ser una acción eminentemente asistencial a una detección con propósitos de salud pública.

Detección de diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus puede prevenirse o retrasarse en su aparición, es cuestión de cambiar el estilo de vida, y sobre todo detectarla a tiempo, llegar a ella cuanto antes. El 30% de los diabéticos desconocen que tienen esta enfermedad. Por ello, y en congruencia con los *Standards of Medical Care in Diabetes 2010*,^{12,13} en PREVENIMSS se tamiza a la población mayor de 45 años de edad, y al tener un resultado normal se recomienda la detección a los tres años; también se tamiza a la población entre los 20 y 45 años de edad con antecedente hereditario de diabetes y a aquellos portadores de sobrepeso u obesidad. Esta detección se realiza mediante la medición de glucosa capilar con glucómetro desde el año 2005. Es así como en el año 2009 se realizaron 2 539 319 detecciones de diabetes mellitus en adultos de 45 años y más de edad. La cobertura de detección alcanzada para diabetes mellitus tipo 2 en las mujeres fue de 27.9%, cifra inferior a la meta establecida (30.0%). En los hombres esta cobertura fue de 20.8% y en adultos mayores de 22.8%. En el cuadro 6–1 pueden verse las coberturas alcanzadas en el periodo 2002 a 2009. En este periodo los grupos blanco de la detección se han modificado de acuerdo a la evidencia científica disponible.

El Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUAVE) es el registro oficial y único en el cual se registran los casos nuevos de enfermedades en el Sector Salud. Es decir, no hay otro destino final para las detecciones después de su respectiva confirmación diagnóstica. Ahí se puede observar cuál es el comportamiento de la detección en cada delegación y el número de casos que se confirman.

Cuadro 6-1. Cobertura de detecciones de diabetes mellitus tipo 2 en grupos PREVENIMSS 2002-2009

Grupo	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Mujer	44.9	46.6	27.9	32.4	44.2	28.8	25	27.9
Hombre	34.1	37	12.9	16.8	23.7	19	18.2	20.8
Adulto mayor	21.6	31.2	20.4	31.2	37.4	23.1	21.6	22.8

Acerca de los cuadros y figuras que a continuación se presentan, se realizó una evaluación del proceso de detección, identificación de sospechosos y confirmación por medicina familiar para el año 2009. El análisis se hizo por delegación y grupo PREVENIMSS.

Los datos se obtuvieron del Sistema de información para la atención integral a la salud (SIAIS). La cobertura de detección se obtuvo al dividir el número de detecciones realizadas en el año entre el número de integrantes de cada grupo blanco. El índice de sospecha se calculó a través del cociente de los casos identificados como positivos entre el total de detecciones. El porcentaje de confirmación es el resultado de dividir el número de casos nuevos de diabetes mellitus notificados en el SUAVE entre el total de sospechosos.

Para los cuadros 6-2, 6-3 y 6-4 se realizó un ejercicio de ajuste con el índice de sospecha para las delegaciones que no alcanzaban el mínimo esperado de 13, con el propósito de proyectar el número hipotético de casos de diabetes mellitus más cercano a la realidad. No deja de ser una proyección que tiene como base los logros reales que también están asentados en esos cuadros. De ambas formas se evidencia que el porcentaje de confirmación diagnóstica posterior a tener un resultado sospechoso es menor de 75%, como lo recomienda la OMS.¹⁴ PREVENIMSS reporta para el año 2009 en la mujer 42.3%, en el hombre 43.0% y en el adulto mayor 38.7% (figura 6-2) de confirmación con base en el SUAVE. Lo productivo de este análisis es que cada delegación revise y analice los logros obtenidos y reflexione en la forma de mejorarlos. Se debe enfatizar que tanto el índice de sospecha como el porcentaje de confirmación pueden resultar mejor evaluados cuando las coberturas de detección son bajas. Como se ha dicho, para corregir este efecto en aquellas delegaciones donde dichos indicadores son menores al valor esperado, se realiza un ajuste al mínimo establecido. Para ejemplificar se analiza el caso de los hombres en la delegación Coahuila (cuadro 6-3), en 2009 logró una cobertura de detección de 17.2%, un índice de sospecha de 11.3% y un porcentaje de confirmación de 61.8%. Al suponer una cobertura de 30% de su población blanco, su índice de sospecha se ajusta a 6.5%. Al considerar un índice de sospecha de 13% y una cobertura de 30%, su porcentaje de confirmación disminuiría a 30.8%, lo que significaría que sólo tres de cada diez sospechosos se confirman en dicha delegación.

Cuadro 6-2. Cobertura de detección, índice de sospecha y casos nuevos confirmados según Delegación IMSS 2009 en mujeres de 45 a 59 años de edad

Delegación	Mujer de 45 a 59 años de edad												
	Población	Detección	Cobertura	Detección ajustada	Diferencia*	Sospecha	Índice de sospecha	Índice de sospecha ajustado	Sospecha ajustado	Diferencia*	Casos nuevos	% confirmación observado	% confirmación ajustado
Aguascalientes	38 134	10 407	27.3	11 440	1 033	856	8.2	7.5	1 487	631	345	40.3	23.2
Baja California	99 973	26 388	26.4	29 992	3 604	2 858	10.8	9.5	3 899	1 041	1 559	54.5	40.0
Baja California Sur	18 262	5 835	32.0	5 835	0	615	10.5	10.5	759	144	354	57.6	46.7
Campeche	19 987	4 865	24.3	5 996	1 131	758	15.6	12.6	934	176	196	25.9	21.0
Coahuila	123 100	30 041	24.4	36 930	6 889	3 107	10.3	8.4	4 801	1 694	1 974	63.5	41.1
Colima	19 931	6 072	30.5	6 072	0	776	12.8	12.8	789	13	198	25.5	25.1
Chiapas	33 093	10 551	31.9	10 551	0	1 284	12.2	12.2	1 372	88	738	57.5	53.8
Chihuahua	125 547	35 634	28.4	37 664	2 030	5 005	14.0	13.3	5 290	285	2 501	50.0	47.3
Durango	41 289	16 278	39.4	16 278	0	2 293	14.1	14.1	2 293	0	779	34.0	34.0
Guanajuato	115 415	37 786	32.7	37 786	0	6 793	18.0	18.0	6 793	0	2 018	29.7	29.7
Guerrero	41 397	12 643	30.5	12 643	0	1 633	12.9	12.9	1 644	11	1 006	61.6	61.2
Hidalgo	39 416	10 396	26.4	11 825	1 429	1 228	11.8	10.4	1 537	309	468	38.1	30.4
Jalisco	243 790	59 455	24.4	73 137	13 682	6 448	10.8	8.8	9 508	3 060	3 275	50.8	34.4
México Oriente	269 035	76 996	28.6	80 711	3 715	9 473	12.3	11.7	10 492	1 019	3 757	39.7	35.8
México Poniente	111 555	28 506	25.6	33 467	4 961	2 680	9.4	8.0	4 351	1 671	1 619	60.4	37.2
Michoacán	66 994	19 522	29.1	20 098	576	3 123	16.0	15.5	3 215	92	1 143	36.6	35.6
Morelos	43 116	13 887	32.2	13 887	0	1 835	13.2	13.2	1 835	0	1 273	69.4	69.4
Nayarit	24 505	5 944	24.3	7 352	1 408	476	8.0	6.5	956	480	245	51.5	25.6
Nuevo León	208 833	62 129	29.8	62 650	521	8 001	12.9	12.8	8 144	143	2 190	27.4	26.9
Oaxaca	27 611	7 168	26.0	8 283	1 115	1 034	14.4	12.5	1 195	161	655	63.3	54.8
Puebla	97 503	28 246	29.0	29 251	1 005	3 465	12.3	11.8	3 803	338	1 765	50.9	46.4
Querétaro	54 214	13 065	24.1	16 264	3 199	1 580	12.1	9.7	2 114	534	520	32.9	24.6
Quintana Roo	31 473	9 888	31.4	9 888	0	1 389	14.0	14.0	1 389	0	335	24.1	24.1
San Luis Potosí	61 339	14 361	23.4	18 402	4 041	1 896	13.2	10.3	2 429	533	1 170	61.7	48.2
Sinaloa	97 291	30 749	31.6	30 749	0	4 868	15.8	15.8	4 868	0	1 327	27.3	27.3
Sonora	92 655	26 781	28.9	27 797	1 016	2 581	9.6	9.3	3 614	1 033	1 433	55.5	39.7
Tabasco	23 714	6 921	29.2	7 114	193	965	13.9	13.6	992	27	695	72.0	70.1

Cuadro 6-2. Cobertura de detección, índice de sospecha y casos nuevos confirmados según Delegación IMSS 2009 en mujeres de 45 a 59 años de edad (continuación)

Delegación	Mujer de 45 a 59 años de edad												
	Población	Detección	Cobertura	Detección ajustada	Diferencia*	Sospecha	Índice de sospecha	Índice de sospecha ajustado	Sospecha ajustado	Diferencia*	Casos nuevos	% confirmación observado	% confirmación ajustado
Tamaulipas	97 917	28 801	29.4	29 375	574	2 894	10.0	9.9	3 819	925	1 561	53.9	40.9
Tlaxcala	20 289	5 383	26.5	6 087	704	900	16.7	14.8	1 018	118	327	36.3	32.1
Veracruz Norte	99 292	25 790	26.0	29 788	3 998	2 888	11.2	9.7	3 872	984	1 149	39.8	29.7
Veracruz Sur	76 542	17 476	22.8	22 963	5 487	2 117	12.1	9.2	2 985	868	1 362	64.3	45.6
Yucatán	65 183	15 486	23.8	19 555	4 069	2 215	14.3	11.3	2 797	582	1 207	54.5	43.2
Zacatecas	24 829	6 215	25.0	7 449	1 234	669	10.8	9.0	968	299	492	73.5	50.8
D. F. Norte	163 322	42 798	26.2	48 997	6 199	4 975	11.6	10.2	6 370	1 395	1 128	22.7	17.7
D. F. Sur	239 318	72 834	30.4	72 834	0	6 104	8.4	8.4	9 468	3 364	1 423	23.3	15.0
Nacional	2 955 864	825 297	27.9	886 759	61 462	99 782	12.1	11.3	115 279	15 497	42 187	42.3	36.6

* Detecciones ajustadas a 30% de cobertura menos las realizadas. Sospechosos ajustado a 13% de índice de sospecha menos los identificados.

Cuadro 6-3. Cobertura de detección, índice de sospecha y casos nuevos confirmados según Delegación IMSS 2009 en hombres de 45 a 59 años de edad

Delegación	Hombre de 45 a 59 años de edad												
	Población	Detección	Cobertura	Detección ajustada	Diferencia*	Sospecha	Índice de sospecha	Índice de sospecha ajustado	Sospecha ajustada	Diferencia*	Casos nuevos	% confirmación observado	% confirmación ajustado
Agascalientes	30 742	6 427	20.9	9 223	2 796	655	10.2	7.1	1 199	544	219	33.4	18.3
Baja California	75 132	14 614	19.5	22 540	7 926	2 164	14.8	9.6	3 338	1 174	1 200	55.5	36.0
Baja California Sur	15 918	4 163	26.2	4 775	612	553	13.3	11.6	634	81	273	49.4	43.0
Campeche	16 099	3 688	22.9	4 830	1 142	614	16.6	12.7	804	190	143	23.3	17.8
Coahuila	106 909	18 414	17.2	32 073	13 659	2 076	11.3	6.5	4 169	2 093	1 284	61.8	30.8
Colima	16 490	3 873	23.5	4 947	1 074	610	15.8	12.3	779	169	182	29.8	23.4
Chiapas	29 109	7 363	25.3	8 733	1 370	1 044	14.2	12.0	1 238	194	563	53.9	45.5
Chihuahua	94 120	19 965	21.2	28 236	8 271	3 374	16.9	11.9	4 772	1 388	1 739	51.5	36.4
Durango	32 458	9 478	29.2	9 737	259	1 359	14.3	14.0	1 396	37	557	41.0	39.9
Guanajuato	94 944	23 931	25.2	28 483	4 552	4 613	19.3	16.2	5 490	877	1 419	30.8	25.8
Guerrero	33 825	7 960	23.5	10 148	2 188	1 263	15.9	12.4	1 610	347	744	58.9	46.2
Hidalgo	32 264	6 532	20.2	9 679	3 147	900	13.8	9.3	1 334	434	391	43.4	29.3
Jalisco	192 969	33 342	17.3	57 891	24 549	4 489	13.5	7.8	7 794	3 305	2 721	60.6	34.9
México Oriente	207 813	41 737	20.1	62 344	20 607	6 692	16.0	10.7	9 996	3 304	2 442	36.5	24.4
México Poniente	85 929	15 488	18.0	25 779	10 291	1 838	11.9	7.1	3 351	1 513	1 166	63.4	34.8
Michoacán	54 318	12 105	22.3	16 295	4 190	2 074	17.1	12.7	2 792	718	792	38.2	28.4
Morelos	31 793	7 489	23.6	9 538	2 049	1 181	15.8	12.4	1 504	323	736	62.3	48.9
Nayarit	19 150	3 674	19.2	5 745	2 071	391	10.6	6.8	747	356	197	50.4	26.4
Nuevo León	172 242	35 533	20.6	51 673	16 140	5 663	15.9	11.0	8 235	2 572	1 783	31.5	21.7
Oaxaca	23 056	4 786	20.8	6 917	2 131	740	15.5	10.7	1 069	329	515	69.6	48.2
Puebla	75 152	15 983	21.3	22 546	6 563	2 554	16.0	11.3	3 603	1 049	1 166	45.7	32.4
Querétaro	43 854	7 767	17.7	13 156	5 389	1 256	16.2	9.5	2 127	871	446	35.5	21.0
Quintana Roo	25 211	6 796	27.0	7 563	767	1 105	16.3	14.6	1 230	125	259	23.4	21.1
San Luis Potosí	49 707	10 099	20.3	14 912	4 813	1 772	17.5	11.9	2 617	845	865	48.8	33.1
Sinaloa	76 648	16 602	21.7	22 994	6 392	2 971	17.9	12.9	4 115	1 144	909	30.6	22.1
Sonora	73 236	15 383	21.0	21 971	6 588	1 694	11.0	7.7	2 856	1 162	1 089	64.3	38.1
Tabasco	20 208	4 753	23.5	6 062	1 309	843	17.7	13.9	1 075	232	554	65.7	51.5
Tamaulipas	79 553	17 293	21.7	23 866	6 573	1 846	10.7	7.7	3 103	1 257	1 102	59.7	35.5

Cuadro 6-3. Cobertura de detección, índice de sospecha y casos nuevos confirmados según Delegación IMSS 2009 en hombres de 45 a 59 años de edad (continuación)

Delegación	Hombre de 45 a 59 años de edad												
	Población	Detección	Cobertura	Detección ajustada	Diferencia*	Sospecha	Índice de sospecha	Índice de sospecha ajustado	Sospecha ajustado	Diferencia*	Casos nuevos	% confirmación observado	% confirmación ajustado
Tlaxcala	16 663	3 737	22.4	4 999	1 262	723	19.3	14.5	967	244	253	35.0	26.2
Veracruz Norte	74 301	14 447	19.4	22 290	7 843	2 172	15.0	9.7	3 351	1 179	714	32.9	21.3
Veracruz Sur	63 086	11 786	18.7	18 926	7 140	1 788	15.0	9.3	2 839	1 071	1 023	57.9	36.0
Yucatán	52 611	9 470	18.0	15 783	6 313	1 562	16.5	9.9	2 603	1 041	746	47.8	28.7
Zacatecas	20 193	3 769	18.7	6 058	2 289	479	12.7	7.9	788	309	331	69.1	42.0
D. F. Norte	113 420	23 714	20.9	34 026	10 312	3 259	13.7	9.6	4 676	1 417	831	25.5	17.8
D. F. Sur	171 415	40 507	23.6	51 425	10 918	4 229	10.4	8.2	6 685	2 456	1 005	23.8	15.0
Nacional	2 320 538	482 668	20.8	696 161	213 493	70 526	14.6	10.1	101 721	31 195	30 359	43.0	29.8

* Detecciones ajustadas al 30% de cobertura menos las realizadas. Sospechosos ajustado al 13% de índice de sospecha menos los identificados.

Cuadro 6-4. Cobertura de detección, índice de sospecha y casos nuevos confirmados según Delegación IMSS 2009 en adultos mayores

Delegación	Adulto mayor												
	Población	Detección	Cobertura	Detección ajustada	Diferencia*	Sospecha	Índice de sospecha	Índice de sospecha ajustado	Sospecha ajustado	Diferencia*	Casos nuevos	% confirmación observado	% confirmación ajustado
Agascalientes	66 403	13 366	20.1	19 921	6 555	1 386	10.4	7.0	2 590	1 204	410	29.6	15.8
Baja California	153 444	31 531	20.5	46 033	14 502	4 258	13.5	9.2	6 216	1 958	2 353	55.3	37.9
Baja California Sur	25 130	6 183	24.6	7 539	1 356	877	14.2	11.6	1 069	192	399	45.5	37.3
Campeche	35 623	6 370	17.9	10 687	4 317	883	13.9	8.3	1 481	598	179	20.3	12.1
Coahuila	225 933	42 272	18.7	67 780	25 508	4 520	10.7	6.7	8 811	4 291	2 513	55.6	28.5
Colima	36 381	8 639	23.7	10 914	2 275	1 275	14.8	11.7	1 611	336	296	23.2	18.4
Chiapas	60 448	13 897	23.0	18 134	4 237	1 682	12.1	9.3	2 357	675	1 001	59.5	42.5
Chihuahua	213 268	49 501	23.2	63 980	14 479	8 403	17.0	13.1	10 861	2 458	3 262	38.8	30.0
Durango	84 904	26 856	31.6	26 856	0	4 050	15.1	15.1	4 050	0	1 122	27.7	27.7
Guanajuato	213 727	56 538	26.5	64 118	7 580	10 533	18.6	16.4	11 945	1 412	3 204	30.4	26.8
Guerrero	82 417	19 118	23.2	24 725	5 607	2 341	12.2	9.5	3 214	873	1 426	60.9	44.4
Hidalgo	68 076	12 827	18.8	20 423	7 596	1 674	13.1	8.2	2 665	991	811	48.4	30.4
Jalisco	431 822	91 581	21.2	129 547	37 966	11 945	13.0	9.2	16 897	4 952	5 623	47.1	33.3
México Oriente	411 217	86 568	21.1	123 365	36 797	12 934	14.9	10.5	18 432	5 498	4 731	36.6	25.7
México Poniente	182 405	37 053	20.3	54 722	17 669	4 062	11.0	7.4	7 114	3 052	2 331	57.4	32.8
Michoacán	131 765	30 785	23.4	39 530	8 745	5 916	19.2	15.0	7 596	1 680	2 057	34.8	27.1
Morelos	86 261	21 164	24.5	25 878	4 714	3 125	14.8	12.1	3 821	696	2 051	65.6	53.7
Nayarit	53 683	8 202	15.3	16 105	7 903	832	10.1	5.2	2 094	1 262	178	21.4	8.5
Nuevo León	382 134	94 840	24.8	114 640	19 800	14 628	15.4	12.8	17 682	3 054	2 897	19.8	16.4
Oaxaca	49 761	10 423	20.9	14 928	4 505	1 519	14.6	10.2	2 176	657	965	63.5	44.4
Puebla	189 845	35 985	19.0	56 954	20 969	5 828	16.2	10.2	9 224	3 396	2 887	49.5	31.3
Querétaro	85 263	15 354	18.0	25 579	10 225	2 472	16.1	9.7	4 118	1 646	683	27.6	16.6
Quintana Roo	37 381	9 171	24.5	11 214	2 043	1 476	16.1	13.2	1 805	329	266	18.0	14.7
San Luis Potosí	110 564	17 691	16.0	33 169	15 478	2 757	15.6	8.3	5 169	2 412	1 737	63.0	33.6
Sinaloa	190 915	47 848	25.1	57 275	9 427	7 917	16.5	13.8	6 477	1 560	2 207	27.9	23.3
Sonora	176 333	36 481	20.7	52 900	16 419	3 712	10.2	7.0	6 877	3 165	2 141	57.7	31.1
Tabasco	37 380	8 807	23.6	11 214	2 407	1 140	12.9	10.2	1 458	318	805	70.6	55.2

Cuadro 6-4. Cobertura de detección, índice de sospecha y casos nuevos confirmados según Delegación IMSS 2009 en adultos mayores (continuación)

Delegación	Adulto mayor												
	Población	Detección	Cobertura	Detección ajustada	Diferencia*	Sospecha	Índice de sospecha	Índice de sospecha ajustado	Sospecha ajustado	Diferencia*	Casos nuevos	% confirmación observado	% confirmación ajustado
Tamaulipas	176 360	35 493	20.1	52 908	17 415	3 665	10.3	6.9	6 878	3 213	2 216	60.5	32.2
Tlaxcala	38 930	8 238	21.2	11 679	3 441	1 786	21.7	15.3	2 532	746	664	37.2	26.2
Veracruz Norte	182 637	37 962	20.8	54 791	16 829	5 029	13.2	9.2	7 258	2 229	1 633	32.5	22.5
Veracruz Sur	162 861	28 069	17.2	48 858	20 789	3 776	13.5	7.7	6 573	2 797	2 368	62.7	36.0
Yucatán	138 731	24 516	17.7	41 619	17 103	3 886	15.9	9.3	6 597	2 711	2 054	52.9	31.1
Zacatecas	44 423	8 447	19.0	13 327	4 880	1 009	11.9	7.6	1 732	723	682	67.6	39.4
D. F. Norte	345 584	64 266	18.6	103 675	39 409	8 548	13.3	8.2	13 790	5 242	1 639	19.2	11.9
D. F. Sur	487 114	185 312	38.0	185 312	0	10 442	5.6	5.6	24 091	13 649	2 169	20.8	9.0
Nacional	5 399 123	1 231 354	22.8	1 619 737	388 383	160 286	13.0	9.9	210 842	50 556	61 960	38.7	29.4

* Detecciones ajustadas al 30% de cobertura menos las realizadas. Sospechosos ajustado al 13% de índice de sospecha menos los identificados.

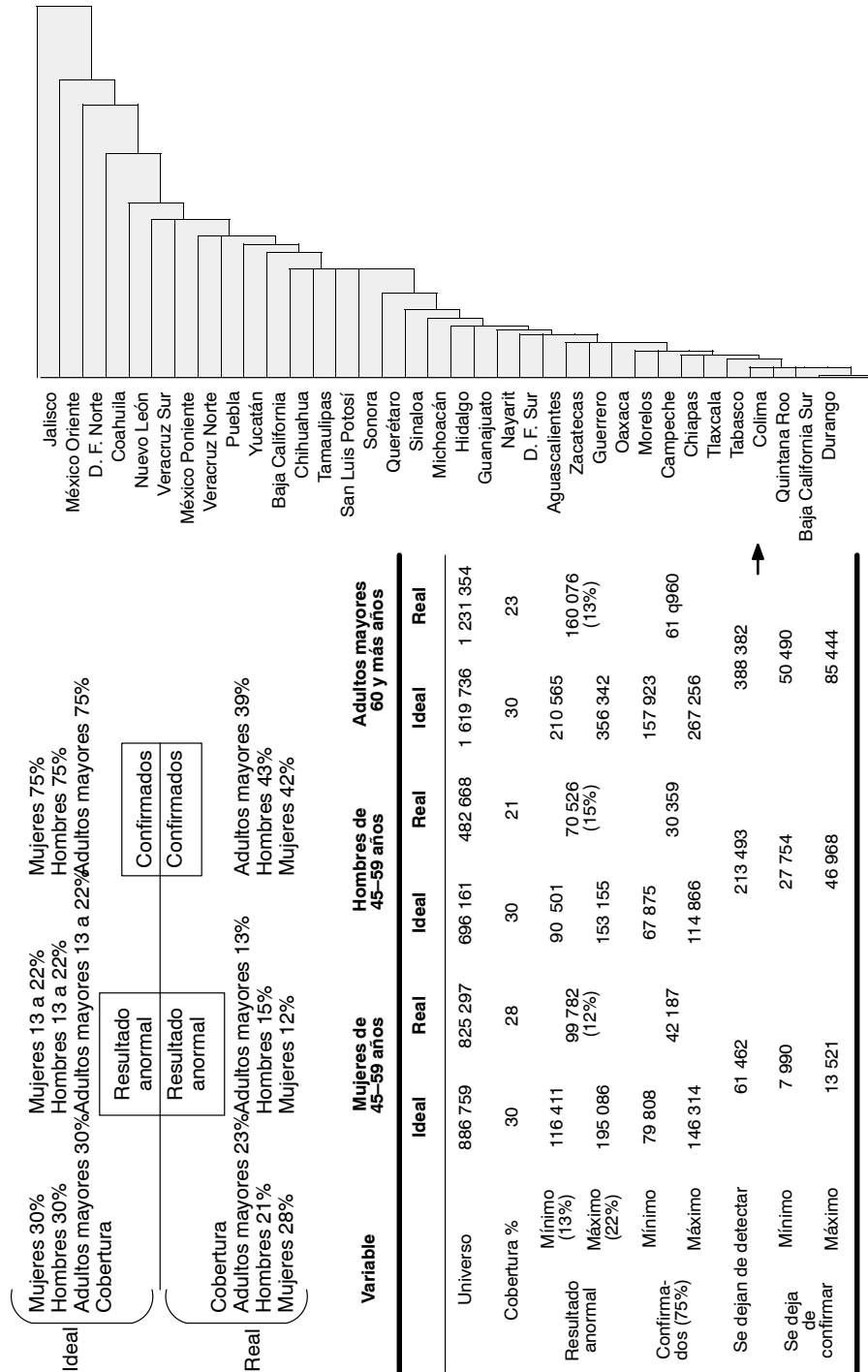


Figura 6-2. Seguimiento a la detección de diabetes mellitus.

Se hace énfasis en que se pierden oportunidades con los derechohabientes cuando se deja de detectar, identificar y confirmar los casos de diabetes mellitus tempranamente. En números absolutos puede verse que, al suponer que durante 2009 todas las delegaciones hubieran alcanzado como mínimo el 30% de cobertura de detección, el IMSS hubiera tamizado a 716 249 derechohabientes más de los 2 539 319 a los que les hizo la detección, de los cuales 388 383 hubieran sido adultos mayores (cuadro 6-4), 61 462 mujeres (cuadro 6-2) y 213 493 hombres (cuadro 6-3).

De forma similar, si se hubiera alcanzado el índice de sospecha mínimo de 13% en todas las delegaciones, se hubieran identificado, además de los 330 594 sospechosos de diabetes mellitus, a 136 356 más, de los cuales 50 556 serían adultos mayores, 15 497 mujeres y 31 195 hombres.

Estos cálculos llevarían a prácticamente duplicar la incidencia de esta enfermedad. Al respecto se insiste que estos cálculos se realizaron con una prevalencia mínima esperada de 13% para todas las delegaciones, cuando debería hacerse con la prevalencia esperada de cada delegación. También es importante destacar que un programa de detección e identificación adecuado, de manera lógica, implicaría un incremento de la incidencia. De la misma forma, con propósitos académicos y para realizar un análisis crítico, reflexivo y profesional, en la figura 6-2 se describe el escenario ideal y el real del estado que guardó la detección de diabetes en el año 2009. Reafirmamos tres:

- a. El universo ideal es 30% de las personas que son sujetas a la detección, por lo que debería tamizarse en un periodo trianual a 90% de la población blanco.
- b. El índice de sospecha esperado oscila en el rango de 13 a 22, (de acuerdo a las prevalencias encontradas en la Encuesta nacional de coberturas PREVENIMSS 2006 y ENSANUT 2006).^{15,16}
- c. Se ha reportado que más de 75%¹⁶ de los resultados anormales deberían confirmarse como casos de diabetes mellitus.

Hay que reflexionar acerca de las detecciones y casos que se dejan de confirmar de acuerdo a esta estimación. En el mismo sentido, otras evaluaciones internas de PREVENIMSS han demostrado que el promedio para la cita de confirmación diagnóstica es de 44 días, sólo 33% se confirma y 47% de los tamizados tienen diagnóstico previo de diabetes.¹⁷ Otra evaluación interna reciente analizó dos delegaciones del país, con la finalidad de identificar la proporción de duplicidad de casos nuevos de diabetes mellitus notificados en el periodo de enero 2002 a junio 2010 en Sistema de información de atención integral a la salud (SIAIS). Se encontró que en la delegación “X” se notificaron 5 316 casos nuevos en el periodo comentado, de los cuales 1 572 (29.57%) fueron notificados de 2 a 13 veces. En la delegación “Y” se notificaron 7 628 casos nuevos de enero 2002 a junio 2010,

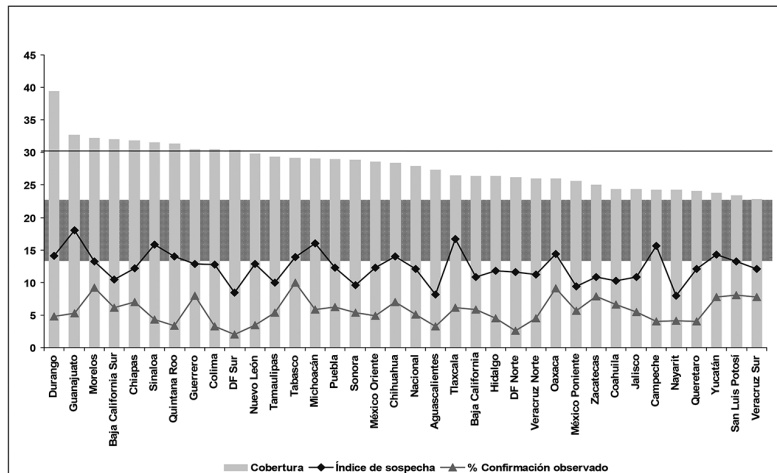


Figura 6–3. Comparación de la cobertura de detección, índice de sospecha y porcentaje de confirmación de diabetes mellitus en el Programa de Salud de la Mujer.

encontrando que 1 917 (25.13%) fueron notificados de 2 a 11 veces en el mismo periodo. Lo anterior demuestra que existe deficiencia en la validación de la notificación de casos nuevos de diabetes mellitus en esas dos delegaciones del país debido a que se encontró duplicidad en 25.13 y 29.47% de los casos, respectivamente, en un periodo de estudio de ocho años.

Hace falta recorrer mucho camino para mejorar este proceso, el cual exige una excelente coordinación, primero hacia el interior de la unidad de medicina familiar.

Al analizar los resultados de forma gráfica, en el grupo de la mujer se encontró que únicamente diez delegaciones lograron la cobertura de detección esperada (figura 6–3), de las cuales únicamente cinco obtuvieron un índice de sospecha mayor de 13%. Únicamente Morelos confirmó a casi 70% de sus casos sospechosos, con un índice de sospecha de 13.2%. En otras palabras, para esa delegación, de cada 100 personas a las que les realizó la detección sólo identificaron a 13 sospechosos, y de ellos únicamente confirmaron a nueve. En el mismo grupo, la delegación Nayarit realizó la detección únicamente a 24% de su grupo blanco, identificó a ocho sospechosos y confirmó a cuatro.

Al revisar los logros en el hombre y el adulto mayor, se observa que aparentemente los resultados del índice de sospecha y el porcentaje de confirmación en esos grupos son mejores en relación a la mujer; sin embargo, es un posible efecto de las bajas coberturas de detección observadas para todas las delegaciones en el caso del hombre (figura 6–4) y para la mayoría de las delegaciones, excepto dos, en el adulto mayor (figura 6–5).

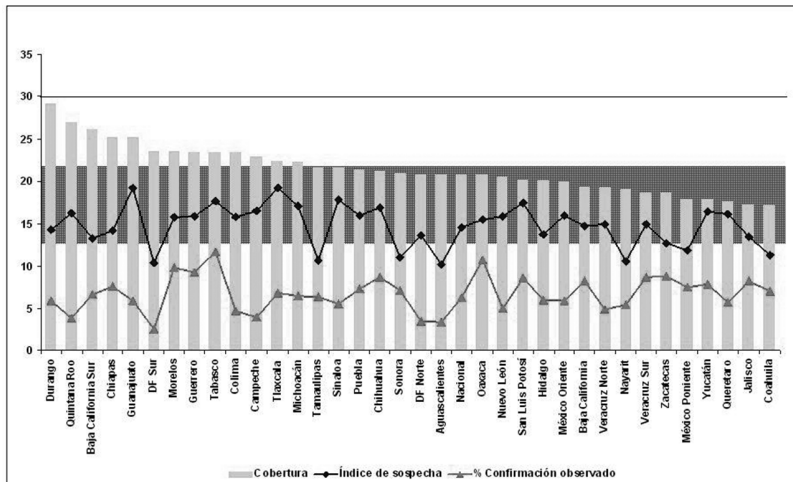


Figura 6-4. Comparación de la cobertura de detección, índice de sospecha y porcentaje de confirmación de diabetes mellitus en el Programa de Salud de la Mujer.

La delegación Durango obtuvo la cobertura de detección más alta para el hombre, con 29.2%, identificó como sospechosos a 14.3 de cada 100 tamizados, pero de ellos sólo confirmó a seis; puede afirmarse que se desconoce si los ocho derechohabientes restantes se confirmaron e iniciaron su tratamiento.

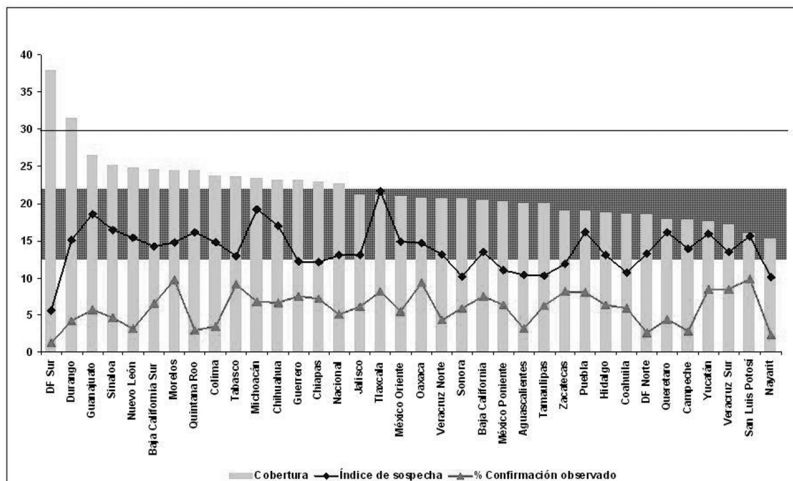


Figura 6-5. Comparación de la cobertura de detección, índice de sospecha y porcentaje de confirmación de diabetes mellitus en el Programa de Salud del Adulto Mayor.

En el caso del adulto mayor, las delegaciones D. F. Sur y Durango superaron el mínimo esperado para la cobertura de detección. Pero en D. F. Sur sólo seis de cada 100 personas a las que se les realizó la detección se identificaron como casos sospechosos de diabetes mellitus, y de esos únicamente uno se confirmó en medicina familiar.

Estas tres figuras permitir visualizar el contraste entre la cobertura esperada (la línea continua superior horizontal), la cobertura real observada, el índice de sospecha y el porcentaje de confirmación diagnóstica en relación a los tamizados, según delegación IMSS. Además, a manera de franja (tipo canal endémico), está sombreada el área ideal en la cual debe estar el índice de sospecha.

Otra evaluación reciente de PREVENIMSS registra la incidencia observada de casos nuevos de diabetes mellitus y la incidencia proyectada, de continuarse ésta, a través de una proyección lineal. A partir de 2007 se marca un punto de separación y se proyecta una línea superior sin intervención PREVENIMSS y una línea inferior real. En un ejercicio de proyección bajo la inercia anterior a 2007, y con el propósito de evaluar el impacto de los programas integrados de salud (PREVENIMSS), se analizó la incidencia de diabetes mellitus en el IMSS en el periodo de 1999 a 2012 (figura 6–6). Para el primer decenio se consideró la incidencia observada, y a través de regresión lineal simple se extrapolaron los años 2010 a 2012. El gráfico sugiere una desaceleración de la tendencia a partir del año 2008. El incremento observado en los años 2003 y 2004 pudiera estar relacionado con el arranque de la estrategia PREVENIMSS en el año 2002 a través de una importante campaña de medios, lo que pudo influir en una mayor demanda de

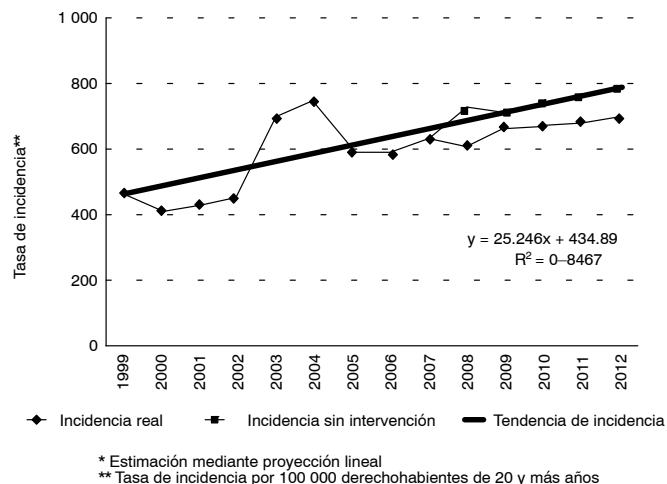


Figura 6–6. Impacto estimado de PREVENIMSS en la incidencia de diabetes mellitus 1999 a 2012.

servicios preventivos, y en consecuencia un aumento en la identificación de casos nuevos.

Con toda la reserva y debido a que puede considerarse que PREVENIMSS es la única estrategia, hasta el momento, que tiene como objetivo disminuir la morbilidad y las complicaciones de dicho padecimiento, es posible sugerir como hipótesis que la desaceleración en la incidencia de diabetes mellitus tiene como una de sus explicaciones la aplicación exitosa de la atención preventiva integrada.

Hasta aquí con el análisis, y afortunadamente los datos que se tienen ahora permiten poder hacerlo. Seguramente esto dará pie a un sinnúmero de inquietudes, comentarios, e inclusive dudas, que se podrán ir resolviendo en la medida que esta detección quede 100% consolidada. El compromiso para evaluarla es de todos.

Tengo un resultado anormal ¿qué hago?

Como ya se mencionó, en PREVENIMSS la detección oportuna de diabetes tipo 2 se realiza a través de un aparato llamado glucómetro, mediante una gota de sangre obtenida de la yema del dedo. En los módulos PREVENIMSS se realiza la detección de la glucosa en sangre capilar desde los 20 años de edad, si tiene sobrepeso u obesidad, o padres o hermanos con diabetes mellitus, y a partir de los 45 años de edad a toda la población. Cuando el resultado de la detección es normal, se hace cada tres años.

Ante un resultado anormal o positivo en los módulos PREVENIMSS, es necesario confirmar o descartar el diagnóstico de diabetes. Por lo anterior, al derechohabiente se le debe solicitar realizarse una prueba adicional, que es más específica para detectar este padecimiento. La prueba se realiza en sangre venosa en un laboratorio y se solicita que acuda en ayuno. Si después de las dos pruebas ambos resultados son positivos, es un caso de diabetes. En primer término y de manera general, el control del peso (a través de ejercicio) y una alimentación sana son las medidas iniciales para controlar la glucosa en sangre. Cabe mencionar que hay situaciones donde el resultado final no es normal, pero tampoco se encuentra en los valores para considerarlo diabético, y a estas personas se les considera como prediabéticos y deben empezar a tratarse.

PREVENIMSS y su coordinación con otras áreas para vencer el reto

Escuelas

La estrategia PREVENIMSS en escuelas superiores, implantada en el año 2004, tiene como objetivo general incorporar a los alumnos de nuevo ingreso a los pro-

gramas integrados de salud PREVENIMSS, a fin de preservar y mejorar su estado de salud y protegerlos de enfermedades comunes para su edad y sexo. La acción sustantiva consiste en efectuar las acciones preventivas a los estudiantes en los planteles escolares, para continuarlas en sus unidades de adscripción. Lo anterior se realiza mediante dos modalidades: la aplicación de fases intensivas para los alumnos de nuevo ingreso, así como la programación y atención de alumnos en módulos PREVENIMSS implementados en las propias escuelas o en las unidades de medicina familiar. El trabajo desarrollado en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) continúa aplicándose bajo el modelo de fase intensiva en sus 36 planteles escolares, y el logro alcanzado en 2009 fue de 61 668 estudiantes; asimismo, en el mes de septiembre dieron inicio las actividades en el Instituto Politécnico Nacional (IPN), con un logro a diciembre de 2009 de más 8 500 alumnos incorporados a PREVENIMSS. En seguimiento a las actividades para esta institución académica, se tiene programada la implantación de 20 módulos PREVENIMSS en otros tantos planteles, en donde se programará a la totalidad de alumnos de nuevo ingreso para recibir la atención preventiva integrada.

En 2009 fue incorporado al programa de salud PREVENIMSS un total de 211 759 alumnos de todas las instituciones académicas del país, tanto de educación media superior como superior, a quienes se les entregó de manera informada la cartilla nacional de salud y la guía para el cuidado de la salud por grupo de edad. Las acciones de promoción de la salud incluyeron información sobre: higiene personal, alimentación correcta, actividad física, salud sexual y reproductiva (con información para la prevención del embarazo), salud mental, prevención de adicciones, accidentes y violencia. En el proceso de nutrición se les realizó la evaluación de su estado de nutrición a través de la medición del índice de masa corporal (IMC), haciendo énfasis sobre la alimentación saludable en aquellos estudiantes que resultaron con sobrepeso u obesidad. Asimismo, en prevención y detección de enfermedades se aplicaron vacunas antihepatitis B, contra el tétanos y la difteria, se entregaron dos condones por alumno, previa información sobre su uso correcto, y se identificaron defectos visuales a cada uno de los alumnos que no presentaran corrección visual con anteojos. Así también, en el marco del programa federal escuela y salud, PREVENIMSS participa en la activación de las cartillas de los escolares de educación básica, lo cual representa una magnífica oportunidad de fomentar el autocuidado de la salud.

Empresas y convenios

Con el propósito de garantizar las acciones de obligatoriedad y su permanencia se han establecido convenios de colaboración con infinidad de empresas y sindicatos, lo que lleva consigo que los trabajadores tengan cubierto su programa de salud preventivo. Asimismo, se diseñó un sistema de información PREVE-

NIMSS en empresas, que tiene como base las cartillas nacionales de salud de los cinco grupos de edad que posibilitan la captura en línea en los centros de trabajo; el sistema permitirá evaluar el avance de las condiciones de salud de los trabajadores. Es así como acercando los servicios preventivos a la población puede lograrse tener una mayor cobertura de atención preventiva integrada y tener buenos impactos en salud.

Servicios de Prevención y Promoción de la Salud para Trabajadores IMSS

Bajo la normatividad y la conducción de la coordinación de salud en el trabajo se han puesto en operación los Servicios de Prevención y Promoción de la Salud para Trabajadores IMSS (SPPSTIMSS), con los cuales se realizan en el ámbito nacional intervenciones en 725 centros laborales IMSS, en los que trabaja un total de 175 464 empleados. De acuerdo a las cinco líneas de acción contenidas en el procedimiento normativo de estos servicios, se otorga a cada trabajador su programa de salud. Bajo el marco de PREVENIMSS se efectúan detecciones, se imparten sesiones, se integran trabajadores a grupos de ayuda y se canalizan a otros servicios como estomatología, nutrición y dietética y actividad física. Este es otro frente para poder vencer el reto que la diabetes representa para el IMSS.

Participación del médico familiar en PREVENIMSS para vencer el reto. ¿Qué requiere PREVENIMSS del médico familiar para contribuir a vencer el reto?

Con respecto al registro de información

La modernización del sistema de información de PREVENIMSS trajo consigo la creación en años recientes del módulo reporteador (MR) dentro del sistema de información de atención integral a la salud (SIAIS). Este MR permite consultar la información tanto nominal como estadística de las acciones de control y seguimiento de pacientes diabéticos (en algunos casos hasta por consultorio y turno) por medio de los siguientes reportes:

1. En el módulo de vigilancia epidemiológica se tienen estos reportes:
 - Informe semanal de enfermedades transmisibles y no transmisibles
 - Listado nominal de diagnósticos del informe semanal.
 - Listado nominal de padecimientos de interés epidemiológico.
2. En el módulo de PREVENIMSS se tiene el Informe mensual de coberturas y prevalencias.

3. En el módulo de indicadores de desempeño se tienen los Informes de porcentaje de derechohabientes diabéticos en control adecuado y el Índice de atención al paciente diabético.

También el expediente electrónico de medicina familiar (SIMF) permite consultar en detalle las acciones de control y seguimiento que se realizan a los pacientes con diabetes.

De acuerdo al espíritu de mejora continua de PREVENIMSS para el año 2011, se va a incluir en el SIAIS un informe específico de seguimiento de pacientes diabéticos, donde de manera nominal puedan conocerse las detecciones realizadas, los derechohabientes diagnosticados, los días transcurridos entre la detección y el diagnóstico, así como indicadores como índice de sospecha, índice de confirmación y promedio días para el diagnóstico.

Asimismo, es importante que el médico identifique bien el criterio de caso nuevo (que corresponde al inicio de la enfermedad en el paciente) para su registro en el expediente electrónico, y que al momento de registrar un caso nuevo de diabetes mellitus no deberá permitir que en futuras visitas a la unidad se capture nuevamente como caso nuevo, con la finalidad de evitar duplicidad en la notificación.

Con respecto a la perspectiva de salud pública, PREVENIMSS recomienda

Detección oportuna

- Es importante que el médico familiar aplique los criterios establecidos en PREVENIMSS para que derive a los derechohabientes a realizarse la detección o tamizaje, para localizar oportunamente al paciente con diabetes mellitus, es decir:
- Si tiene 20 años de edad, así como sobrepeso u obesidad y padres o hermanos con diabetes mellitus, y a partir de los 45 años de edad a toda la población.
- Evitar enviar a “detección” a pacientes con diabetes ya diagnosticada y en control.

Diagnóstico

El médico familiar debe diagnosticar conforme a los criterios clínicos y de laboratorio los casos sospechosos.

Manejo inicial

Debe formular un plan de adherencia al tratamiento, con base en lo encontrado en la exploración física, el interrogatorio y los análisis de laboratorio complementarios.

Recomendar la API a sus pacientes con diabetes mellitus, con la finalidad de prevenir y detectar oportunamente otras enfermedades, y que cubran su programa de salud.

CONCLUSIÓN

Hoy, más que nunca, se reafirma la necesidad de que la medicina preventiva, la curativa y de rehabilitación, trabajen en forma conjunta. No puede permitirse continuar atendiendo al paciente de forma fraccionada, ya que la historia natural de la enfermedad no acepta esta fragmentación. La detección termina con la clasificación final del caso. Sin la entusiasta y comprometida intervención de los equipos de salud no puede vencerse este reto. De acuerdo a hallazgos de investigación, el tamizaje de la diabetes puede asociarse con un riesgo más bajo del desarrollo de ciertas complicaciones diabéticas. Sin embargo, la falta de seguimiento de las personas con resultado anormal puede poner en peligro este beneficio.¹⁸

En conclusión, como se comentó, todavía es posible mejorar el programa de detección de diabetes mellitus, pero una de las debilidades principales es la carencia de insumos; aún así, la cobertura actual supera en cantidad y calidad a la atención preventiva que el IMSS otorgaba antes de PREVENIMSS. Es muy importante destacar que actualmente el derechohabiente recibe una atención integral. El fortalecimiento de la estrategia puede llevar a mayores impactos positivos en la salud de la población.

REFERENCIAS

1. *Boletín Médico del Instituto Mexicano del Seguro Social*. Suplemento 6. Volumen II. México, marzo de 1960.
2. **Morrison AS**. Screening. En: Rothman KJ, Greenland S (ed.): *Modern epidemiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998:499-518.
3. **Muñoz Hernández O**: Programas Integrados de Salud PREVENIMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44 (Supl 1):S1-S2.
4. **Levy Algazy S, Muñoz Hernández O, Rocha Larráinzar F**: *Proceso de mejora de medicina familiar*. Instituto Mexicano del Seguro Social, México, 2001.
5. *Norma que establece las disposiciones para la aplicación de los Programas Integrados de Salud PREVENIMSS en el Instituto Mexicano del Seguro Social*. México, 2000.
6. Secretaría de Salud: *Estrategia nacional de promoción y prevención para una mejor salud*. Junio 2007. Derechos reservados conforme a la ley. Impreso en México.
7. **Gutiérrez Trujillo G, Flores Huerta S, Fernández Gárate IH, Martínez Montañez OG, Velasco Murillo V et al.**: Estrategia de prestación y evaluación de servicios preventivos. *Rev Med IMSS* 2006;44(Supl 1):S3-S21.

8. Organización Mundial de la Salud: *Informe sobre la salud en el mundo 2008: la atención primaria de salud, más necesaria que nunca*. Ginebra Suiza. 2008.
9. Instituto Mexicano del Seguro Social: *Programas integrados de salud. Educación para la salud: contenidos técnicos*. México, IMSS; 2002.
10. Instituto Mexicano del Seguro Social: *Programas integrados de salud. Grupos de ayuda: guía para su organización*. México, IMSS; 2002.
11. Instituto Mexicano del Seguro Social: *Programas integrados de salud. Guía de actividades de enfermería para la atención preventiva integrada*. México, IMSS; 2005.
12. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 1):S13–S61.
13. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(Supl 1):S11.
14. World Health Organization: *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation*. Geneva 2006.
15. **Gutiérrez Trujillo G, Acosta Cázares B, Pérez Enríquez L, González Izquierdo J, Aranda Álvarez J et al.**: *Encuesta Nacional de Coberturas de los Programas Integrados de Salud 2006*. México, Instituto Mexicano del Seguro Social, 2006:176.
16. **Olaiz Fernández G, Rivera Dommarco J, Shamah Levy T, Rojas R, Villalpando Hernández S et al.**: *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006*. Cuernavaca, Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
17. **Armenta Hernández CB, González Izquierdo JJ, Krug Llamas E, Acosta Cázares B, Miranda Canteros DM**: *Evaluación al seguimiento del resultado anormal a la detección de diabetes mellitus en la UMF No. 4 del IMSS en el DF*. Instituto Mexicano del Seguro Social. Premio al mejor cartel de investigación epidemiológica. Reunión Nacional de Salud Pública. Noviembre de 2006. Puerto Vallarta, Jalisco.
18. **Schellhase KG, Koepsell TD, Weiss NS, Wagner EH, Geiber GE**: *J Clin Epidemiol* 2003; 56:75–80.

Disfunción endotelial en diabetes mellitus

Sergio A. Islas Andrade, María Cristina Revilla Monsalve

INTRODUCCIÓN

El endotelio es una capa de células que recubre vasos sanguíneos arteriales y venosos, vasos linfáticos, cavidades cardiacas, cuerpos cavernosos y cámara anterior del ojo.

Las células endoteliales se orientan en el sentido del flujo sanguíneo. El endotelio constituye una estructura única en el organismo humano que hace veinte años se consideraba sólo como un recubrimiento pasivo que permitía el paso de células y moléculas al interior de los tejidos vecinos.

En las últimas dos décadas se ha estudiado la célula endotelial de humanos en cordón umbilical, vellosidades sinoviales, prepucio, placenta y tejido adiposo de mama y abdomen.

Este órgano se encuentra comprometido en la vida y muerte del organismo animal. Interviene en procesos de embriogénesis, histogénesis, organogénesis, cicatrización, angiogénesis, génesis de tumores y metástasis.

Respecto a su tamaño, se debe considerar que una persona de 70 kg de peso tiene una masa de tejido endotelial de 1 000 a 1 500 g aproximadamente.

Esta superficie está continuamente en contacto con 5 a 6 L de sangre circulante; en otras palabras, 5 a 6 mL de sangre están expuestos a un área endotelial de media de 0.8 a 1 m², por lo que se puede sacar una importante conclusión: el grosor de la capa de sangre que baña el endotelio es de aproximadamente 5 micras.

Este órgano puede ser afectado por varios factores internos que pueden manejarse con la terapéutica, pero que dependen en gran parte de la constitución indi-

Cuadro 7-1. Funciones del endotelio

1. Regulación del líquido intravascular
2. Determinación del tono vascular
3. Modulación la permeabilidad vascular focal
4. Modulación del metabolismo de la matriz extracelular
5. Regulación los procesos de angiogénesis y vasculogénesis
6. Modulación los procesos de crecimiento muscular
7. Regulación los procesos de apoptosis
8. Modulación la extravasación y adhesión de células inflamatorias
9. Regulación el contenido del líquido intersticial
10. Mantiene el equilibrio de los procesos de coagulación

vidual, como sería la hipertensión arterial, la diabetes y el colesterol. Y hay un factor externo que lesiona el endotelio y que depende del estilo de vida, del comportamiento de las personas: es el tabaco y es causa de disfunción endotelial.

El endotelio cumple una función vital de defensa del huésped e interviene en la organización de trece barreras del organismo: alveolocapilar, placentaria, hepática, glomerular, hematoencefálica, hematonerviosa, hematóliquido cefalorraquídeo, hematooculares (hematorretiniana y hematoacuosa), hematotesticular, hematoesplénica, hematotímica y hematohematopoyética. Se pudiera decir que casi todas las patologías tienen origen endotelial. Se le considera parte del sistema neuroendocrino difuso. La célula endotelial juega un papel importante en la regulación de la permeabilidad capilar, el metabolismo de las lipoproteínas y también del envejecimiento tisular (cuadro 7-1).

Una de las características más sorprendentes del recubrimiento endotelial es su capacidad de mantener la sangre en estado líquido, aun en contacto prolongado con la pared propia de los vasos.

El mecanismo molecular de esta hemocompatibilidad del endotelio normal está dado por la expresión de sustancias como la trombomodulina, los activadores del plasminógeno y los glucosaminoglicanos, como el heparán sulfato, que pueden interactuar con la antitrombina III, todos ellos producidos por el endotelio.

Al mismo tiempo, el endotelio es capaz de sintetizar moléculas estabilizadoras del coágulo sanguíneo y producir trombosis al sintetizar inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), factor tisular, interleucina 1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), todas estas citocinas sintetizadas por el endotelio. El endotelio entonces tiene funciones vasoconstrictoras y vasodilatadoras, procoagulantes y anticoagulantes, proinflamatorias y antiinflamatorias, promueve el crecimiento celular y lo inhibe, y favorece y detiene el proceso de angiogénesis.

El endotelio es blanco, pero también es un elemento activo en todos los procesos patológicos; p. ej., el endotelio interviene activamente en reacciones inmuni-

tarias de enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, el fenómeno de Raynaud, la psoriasis, la preeclampsia, la enfermedad de Kawasaki, y las crisis asmáticas, la respuesta inflamatoria, como la artritis reumatoide, los crecimientos tumorales y los procesos metastásicos.

LA CÉLULA ENDOTELIAL

El endotelio está constituido por células poliédricas unidas entre sí por un sistema de uniones intercelulares de tipo íntimo (*zonula occludens*), discontinuo (*fascia occludens*, unión desmosomal) o de *gap junctions*, siendo el más común el tipo ocluyente, impermeable al tráfico celular y molecular.

Ejemplos típicos de la variedad de unión ocluyente serían el endotelio de la barrera hematoencefálica y el endotelio de vasos mayores, medianos, y aun capilares de ciertos territorios, como el del tejido adiposo.

El endotelio le da a la barrera hematoencefálica una resistencia transvascular de 1 500 ohmios. El endotelio de esa zona es selectivamente impermeable, capaz de biotransformar las drogas gracias a la acción del gen multidroga resistente (glicoproteína P), comportándose como un santuario inmunitario.

Los organelos de la célula endotelial están representados por un citoesqueleto, mitocondrias de número variable de acuerdo con la función del órgano (abundantes en la barrera hematoencefálica y el miocardio, escasas en endotelio endocárdico), cuerpos de Weibel–Palade (que secuestran la proteína de von Willebrand, el factor VIII antihemofílico, la selectina P y el activador del plasminógeno tisular), retículo endoplásmico, ribosomas, lisosomas y aparato de Golgi.

La célula endotelial tiene una vesiculación especial llamada tráfico pinocítico, abundante en ciertos endotelios (cordón umbilical) y muy escaso, casi nulo, en la barrera hematoencefálica. Estudios morfométricos muestran que en el miocardio hay aproximadamente 1 000 vesículas pinocíticas por micra cúbica, mientras en el endotelio pulmonar se aprecian aproximadamente 100.

De acuerdo a lo anterior, las características de la célula endotelial varían en cada barrera, en cada territorio tisular, en arterias y venas, en microcapilares y en la misma arteria, según el segmento.

Estas diferencias en su función van acordes con los cambios en la histología de la propia célula y la morfología de las estructuras de sostén, incluyendo la membrana basal y la matriz extracelular.

La célula endotelial reposa sobre la capa íntima, en microcapilares, y está en íntimo contacto con el pericito (célula pluripotencial, indiferenciada y competente) que la abraza, conformando así un sincicio.

En vasos de mayor calibre la célula endotelial descansa sobre un lecho de células mesenquimales indiferenciadas, de origen hematopoyético.

Cuando Furchogott y Zawadski^{1,2} propusieron que el endotelio estimulado con acetilcolina secretaba una sustancia con capacidad vasorrelajante, comenzó una intensa investigación que llevó a la identificación de ese factor relajante derivado del endotelio, el óxido nítrico (ON).

Otras sustancias vasoactivas liberadas por el endotelio son la prostaciclina, la bradicinina, la angiotensina II y la endotelina.³

Los factores liberados por la célula endotelial son fundamentales en la regulación del tono vascular. Un balance correcto entre los factores vasoconstrictores liberados por el endotelio (angiotensina II y endotelina) y los vasodilatadores (prostaciclina, bradicinina y ON) permiten el mantenimiento de un tono vascular normal, que en condiciones fisiológicas es ligeramente vasodilatador.

Cuando se rompe el equilibrio y predomina el efecto de vasoconstricción, el tono vascular aumentará, dando lugar a la hipertensión arterial.

Algunos de estos factores de origen endotelial no sólo tienen un importante papel como moduladores del tono vascular, sino también en las interacciones que existen entre las células endoteliales y otras células componentes del microentorno vascular, como las células de la sangre.

Los estudios detallados de las interacciones entre el endotelio y los componentes de la sangre se han podido empezar a realizar en los últimos años. Durante este periodo se han desarrollado y se han hecho asequibles nuevos métodos analíticos y técnicas de cultivo más sensibles, así como preparaciones vasculares *in vivo* e *in vitro*. Estas innovaciones han permitido conocer mejor a las células endoteliales, sobre todo por lo que respecta a sus propiedades bioquímicas, inmunitarias y fisiológicas.

Los resultados obtenidos no dejan lugar a dudas de que el endotelio vascular juega un activo y decisivo papel en las interacciones de la sangre con la pared vascular y los tejidos adyacentes.

El endotelio ha dejado de ser considerado una barrera selectiva que contiene al plasma y los elementos formes de la sangre, permitiendo el intercambio de nutrientes y desechos, y es considerado actualmente como un órgano.

Un aspecto clínicamente importante es que la funcionalidad del endotelio se ha demostrado alterada en diversas patologías y condiciones, como hipertensión, hipercolesterolemia, insuficiencia cardíaca congestiva, menopausia, infarto del miocardio y diabetes, entre otras.^{4,5}

Esta deficiente funcionalidad endotelial se caracteriza por una mala respuesta vasodilatadora para los agentes que ejercen su efecto hipotensor a través de la estimulación de la generación de ON por el endotelio. Por tanto, para conocer los mecanismos íntimos de la génesis de la disfunción endotelial hay que conocer cómo se genera el ON en el vaso y cómo actúa sobre las células de músculo liso vascular.

En el cuadro 7-2 se expresan las sustancias que secreta el endotelio vascular.

Cuadro 7–2. Sustancias secretadas por el endotelio**Moléculas de adhesión**

Molécula de adhesión endotelial de los leucocitos
 Molécula de adhesión intracelular
 Molécula de adhesión vascular
 Activador plasmático del plasminógeno (TpA)
 Inhibidor del activador del plasminógeno tisular (PAI–1)
 Trombomodulina

Promotores del crecimiento

Factor de crecimiento plaquetario
 Factor de crecimiento fibroblástico
 Factor de crecimiento tipo insulina I
 Endotelina
 Angiotensina II
 Inhibidores del crecimiento
 Óxido nítrico
 Prostaciclina
 Bradicinina
 Heparán sulfato
 Factor de transformación del crecimiento

Síntesis y liberación de óxido nítrico por la pared vascular

El ON se forma mediante la conversión metabólica de L–arginina en L–citrulina. Esta reacción está catalizada por una familia de enzimas denominadas ON sintasas (ONS).^{6,7}

En los vasos existen al menos dos isoformas de ON sintasa: la primera de ellas, llamada ONS endotelial (ONSe) o según la nomenclatura actualizada ONS III, se localiza en el endotelio de la pared vascular.

La isoforma ONSe está constitutivamente expresada en las células endoteliales y genera cantidades pequeñas de ON durante periodos de tiempo cortos, es dependiente Ca^{2+} \pm calmodulina y su actividad se regula por agentes vasoactivos, como la acetilcolina o la bradicinina.^{6–8}

La segunda isoforma de ONS presente en la pared vascular se denomina inducible (ONS) o ONS II. Prácticamente no se expresa en condiciones fisiológicas, pero es inducida (de ahí su nombre) por citocinas como interleucina–1b (IL–1b), el factor de necrosis tumoral–alfa o endotoxinas, como el lipopolisacárido de *E. coli*.^{7,9}

El sistema ONSe es Ca^{2+} independiente y genera cantidades elevadas de ON durante periodos de tiempo prolongados, siendo su actividad clínica más evidente en el choque séptico.

Funciones de la ON sintasa constitutiva y regulación de su expresión: papel en la disfunción endotelial

Las células endoteliales generan ON al ser estimuladas por una gran variedad de agentes mediante la enzima ONSe.

Entre estos agentes se encuentra la acetilcolina, la bradicinina, la sustancia P, el ADP o la trombina. El ON liberado por la actividad de la isoforma ONSe es el responsable de la vasorrelajación dependiente del endotelio.

El ON ejerce su efecto vasodilatador a través de la estimulación de la producción de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) en las células de músculo liso vascular.⁶⁻⁸ Se ha demostrado una mala respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio en algunos modelos animales de hipertensión, aterosclerosis, menopausia o vejez.⁵⁻¹⁰

Este efecto no se debe a un defecto en los receptores para la acetilcolina, ya que también existe una mala respuesta vasodilatadora para otros agonistas.

El endotelio genera ON mediante la actividad de la ONSe. El ON viaja hasta la célula del músculo liso vascular, activa la guanilato ciclasa soluble, que transforma el GTP en GMP cíclico (GMPc), y mediante el aumento de GMPc en la célula de músculo liso vascular al ON ejerce su efecto vasodilatador.

Una vasodilatación disminuida dependiente del endotelio también se ha demostrado en humanos con distintas patologías de origen cardiovascular. Ludmen y col.^{11,12} observaron que la acetilcolina (Ach) produce vasodilatación en pacientes con arterias coronarias angiográficamente normales; sin embargo, se observa vasoconstricción en aquellos pacientes con vasos coronarios arterioscleróticos.

Resultados similares han sido descritos en algunos pacientes con hipertensión arterial primaria o esencial. En muchos casos también se han encontrado alteraciones en la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio en pacientes con ausencia de una enfermedad coronaria manifiesta, sugiriéndose que la disfunción del ON es un fenómeno que precede a la detección angiográfica de la lesión vascular.¹²

La expresión de una proteína, en este caso la ONSe, se puede regular estimulando o inhibiendo la expresión de su gen correspondiente, o aumentando o reduciendo la vida media de su RNAm. Las regiones 3'-UTR de algunos RNAm no se codifican a proteína y pueden estar involucradas en la regulación de la vida media del RNAm modificando los niveles de expresión de proteína que modifican, de tal forma que la desestabilización del RNAm de la ONSe impediría una suficiente expresión de ONSe y, por lo tanto, una incapacidad del endotelio de generar ON.

Cuando el endotelio es disfuncionante no sólo pierde su capacidad reguladora del tono vascular, sino que también sus propiedades antitrombóticas y antiadhesivas para leucocitos y plaquetas se afectan.

En el proceso de adhesión de plaquetas y leucocitos al endotelio dañado intervienen distintas proteínas, con funciones muy específicas. Algunas de estas proteínas, como la P-selectina, facilitan el depósito de estas células sobre la superficie endotelial.¹³ Para que los leucocitos se adhieran al vaso previamente tienen que depositarse o asentarse sobre su superficie. Se ha demostrado cómo el ON impide la expresión de P-selectina en la pared vascular, impidiendo así la adhesión de las plaquetas y la formación de trombos murales.¹⁴

Otras proteínas involucradas en la interacción leucocito–endotelio son las de la familia de las beta2-integrinas. Esta familia de proteínas se expresa sobre la superficie de los leucocitos activados, induciendo su unión al endotelio disfuncionante.^{15,16} El ON inhibe la expresión de las β_2 integrinas por los leucocitos.¹⁷

El ON actúa también directamente sobre las plaquetas, aumentando en el interior de estas células el GMPc, y mediante este mecanismo el ON impide el fenómeno de agregación y adhesión a la pared vascular.^{18,19}

En resumen, el ON puede actuar de forma directa sobre los leucocitos y plaquetas, impidiendo su agregación y adhesión a la pared vascular, y de forma indirecta, a través de su propiedad vasodilatadora, aumentando el flujo sanguíneo y facilitando así el “lavado” por el torrente sanguíneo de las plaquetas y los leucocitos activados.

Como conclusión, y teniendo en consideración todos estos antecedentes, parece clara la importancia de conservar la capacidad del endotelio para generar ON mediante la actividad de la enzima ONSe.

Regulación de la ONSe

Aunque la definición inicial de esta isoforma de ONS fue la de ONS constitutiva, al observarse su presencia de forma constitutiva en las células endoteliales actualmente se empieza a conocer la existencia de mecanismos complejos que regulan los niveles de expresión de esta enzima.

En este sentido, los estrógenos, el ejercicio físico y la fuerza de rozamiento de la sangre sobre el endotelio (*shear stress*) aumentan los niveles de expresión de esta isoforma de ONS.¹⁹

Por otro lado, algunas citocinas como el TNF- α o las IL-1 β disminuyen los niveles de expresión de la ONSe.^{20,21}

Afectación del endotelio por los factores de riesgo cardiovasculares, incluyendo diabetes

Ya se ha comentado anteriormente que la funcionalidad endotelial puede verse modificada por los factores de riesgo cardiovascular como la edad, la hipertensión, la hiperlipidemia, la diabetes, el tabaquismo, etc.

La frecuencia de la enfermedad cardiovascular aumenta con la edad, en ausencia de otros factores de riesgo, lo que sugiere que la edad *per se* puede alterar la funcionalidad vascular.

En la circulación arterial y en la aorta, que está más expuesta a la presión pulsátil, la liberación de ON disminuye con la edad.

En el caso de la hipertensión, la disfunción endotelial contribuye a aumentar las resistencias vasculares periféricas y las complicaciones vasculares.^{22,23} En muchas formas de hipertensión experimental la presión arterial elevada se asocia con una disminución de la relajación endotelio dependiente.²⁴ Este defecto puede ser más dominante en unos lechos vasculares que en otros, considerándose consecuencia más que causa de la hipertensión.

La relajación dependiente del endotelio también está reducida en pacientes hiperlipidémicos y arterioscleróticos.^{12,25} Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) inhiben la relajación de las arterias coronarias. Parece importante para este efecto la oxidación previa de las LDL.²⁶

Es importante considerar que a pesar de la correlación existente entre los factores de riesgo y la aparición de una respuesta vasoconstrictora a la Ach, la respuesta vasodilatadora o vasoconstrictora puede variar en segmentos adyacentes dentro de un mismo vaso, y por supuesto expuesto a los mismos factores de riesgo.

En este sentido Yassue y col. han descrito la heterogeneidad en la respuesta de las arterias coronarias a la acetilcolina con respecto al segmento coronario y a la edad del paciente. Estos autores describen que en 49 pacientes con arterias coronarias angiográficamente normales la respuesta vasoconstrictora a la acetilcolina fue mayor en el segmento proximal que en el distal, tanto en la arteria coronaria anterior descendente como en la circunfleja.²⁷

Como conclusión a estos hallazgos se podría decir que quizás en las arterias coronarias del endotelio el segmento proximal sea más susceptible de ser dañado o a la aterosclerosis que el distal.

Entre los factores de riesgo, y particularmente en el caso de las mujeres, hay que hacer una mención especial del papel de los estrógenos. La deficiencia estrogénica característica de la menopausia puede inducir disfunción del endotelio.

Está bien documentado que la menopausia, y consecuentemente la privación estrogénica, incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular en la mujer. No obstante, el mecanismo responsable del efecto cardioprotector de los estrógenos no está muy claro. Un posible mecanismo responsable de actuación de los estrógenos podría ser la acción de éstos sobre el perfil lipídico. Otros mecanismos propuestos para el efecto cardioprotector de los estrógenos han sido la preservación del sistema fibrinolítico, su efecto antioxidante y el aumento en la producción de prostaglandina.^{28,29}

Los estrógenos pueden afectar favorablemente al perfil lipídico, en el sentido de que las mujeres premenopáusicas tienen reducidos los valores de LDL y au-

mentados los de lipoproteínas de alta densidad (HDL), mientras que tras la menopausia los valores séricos de colesterol LDL aumentan.^{29,30}

No obstante, se ha demostrado que los estrógenos pueden actuar directamente sobre la pared vascular, y más particularmente sobre el endotelio.²⁸⁻³⁰

Diferentes trabajos han demostrado que la vasodilatación dependiente del endotelio está progresivamente disminuida con el transcurso de la edad tras la instauración de la menopausia.³¹

El efecto de los estrógenos sobre la capacidad endotelial de producir ON parece que ocurre mediante dos mecanismos diferentes. Uno, a través de la activación directa y aguda de la actividad de la ONSe sin alteración de la expresión génica.^{31,32}

Existe también un efecto de los estrógenos sobre la expresión de genes, tales como la prostaglandina sintetasa y la ONSe.³⁶ Este otro efecto se produce a más largo plazo, ya que implica de forma específica la activación de la expresión de los genes que codifican estas enzimas.

En esta misma línea de evidencia, neutrófilos obtenidos de mujeres posmenopáusicas sometidas a tratamiento hormonal sustitutivo, mediante parches de estrógenos durante tres meses, tienen una mayor capacidad de generar ON que los de las mismas pacientes antes del tratamiento.

Fisiología y fisiopatología de la inmunidad, la citotoxicidad, la coagulación y la fibrinólisis

De la relación de las células endoteliales con las células inmunitarias, polimorfonucleares y macrófagos, surge la explicación a patologías sistémicas, como las enfermedades del tejido conectivo, las vasculitis y la sepsis. El endotelio participa en la función de defensa del organismo ayudando a que los neutrófilos y los macrófagos lo traspasen, respondiendo a la fuente quimiotáctica tisular. El traspaso se hace por diapédesis.

La relación de plaquetas, endotelio y factores de coagulación tiende a mantener la fluidez de la sangre a través del equilibrio homeostático que conocemos como hemostasia. El desequilibrio en uno u otro sentido producirá hemorragia o trombosis.

Factores de riesgo para el endotelio

Mecanismos en enfermedades crónico-degenerativas

Los factores de riesgo vascular como las dislipidemias, la hipertensión arterial, la diabetes y el tabaquismo, entre otros, actúan agrediendo al endotelio y condu-

cen al espasmo, la trombosis y la aterosclerosis. Aunque la mayoría son hereditarios, el entorno influye mucho y se pueden modificar las tendencias genéticas.

Es conveniente iniciar la prevención en etapas tempranas; la aterosclerosis comienza desde el nacimiento y progresa en relación directa con los factores de riesgo.

Se producen lesiones que facilitan la adhesión de leucocitos–monocitos que entran a la pared vascular, así como partículas de LDL que se oxidan.

Estas LDL oxidadas penetran en los linfocitos–monocitos que se transforman en macrófagos. Dado que tienen capacidad de expulsar las LDL, se siguen cargando, transformándose en células espumosas que finalmente estallarán, quedando núcleos lipídicos en el seno de la pared.³³

Simultáneamente las fibras musculares lisas migran a la capa subendotelial segregando fibras colágenas que rodean el núcleo lipídico, constituyéndose la placa de ateroma. Se puede actuar sobre esto con conductas apropiadas, con prevención y, llegado el caso, con el cumplimiento riguroso de tratamientos farmacológicos cada vez más certeros.

- **Hipertensión arterial sistémica:** cuando tanto la presión diastólica como la sistólica están por encima de 160 mmHg; cuando ésta se encuentra permanentemente elevada, se relaciona con aterosclerosis coronaria en 50% de los casos.
- **Dislipidemias:** son las relaciones entre colesterol total y colesterol HDL mayor de 5. El HDL menor de 30 mg/dL es el factor más indicativo de riesgo de aterosclerosis, así como las LDL mayores de 140 mg/dL. Sin duda lo más indicativo es la relación LDL/HDL, que debe ser menor de 3 a 3.5.
- **Tabaquismo:** está muy difundido y no hay lugar a dudas de que produce, al igual que los otros factores, disfunción del endotelio.
- **Diabetes mellitus:** es una enfermedad no curable que cursa con daño severo a nivel del endotelio, que se une a la hipertensión y las dislipidemias para producir la aterosclerosis extensa, con daño a múltiples órganos de manera rápida.
- **Obesidad:** está asociada con la diabetes, la hipertensión, las dislipidemias y el sedentarismo, además de que se relaciona con resistencia a la insulina.
- **Estilos de vida:** estrés, agitación, intranquilidad, ira, manías, depresiones, alcohol, drogas, etc. además de la vida sedentaria.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN DIABETES TIPO 1 Y EN DIABETES TIPO 2

La diabetes es una enfermedad que presenta dos variantes: la diabetes tipo 1 o insulino dependiente (DM1) y la tipo 2 o no insulino dependiente (DM2).

La primera variedad se produce por un mal funcionamiento del sistema inmunitario del organismo, que destruye las células beta del páncreas, de ahí que esta patología aparezca en etapas tempranas de la vida.

Los pacientes con DM1 tienen tres a seis veces incrementado el riesgo de muerte cardiovascular, comparados con los no diabéticos.

Los factores de riesgo establecidos para el trastorno coronario no explican el riesgo incrementado en los pacientes con diabetes tipo 1.

La DM2 se presenta en los adultos y tiene una directa relación con el sedentarismo y la mala alimentación, así como con aspectos genéticos; sin embargo, cada vez con más frecuencia hay personas con DM2 en edades de niñez temprana y también adolescentes, y generalmente son obesos.

En todo caso, tanto la DM1 como la DM2 producen graves daños en el riñón y en el sistema cardiovascular, así como en la retina.

Tanto la proliferación celular como el aumento de la matriz extracelular son claves en el desarrollo de lesiones macrovasculares y microvasculares dentro del organismo.

La disfunción endotelial es un estado patológico de las células endoteliales en su conjunto, o sea, del endotelio que funciona anormalmente con un desequilibrio entre vasodilatadores y vasoconstrictores.

La disfunción endotelial puede ser consecuencia de y contribuir a los procesos de varias enfermedades, como ocurre en el choque séptico, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la diabetes mellitus, así como los factores ambientales, como la de los productos del tabaco y la exposición a la contaminación atmosférica.

La disfunción endotelial es un evento clave en el desarrollo de la aterosclerosis. Esto se debe a que la disfunción endotelial se asocia con reducción de las propiedades anticoagulantes, así como con un aumento de las moléculas de adhesión (cuadro 7-2). De hecho, la disfunción endotelial ha demostrado ser de importancia pronóstica en la predicción de eventos vasculares, como el evento cerebrovascular y el infarto del miocardio. Debido a lo anterior, las pruebas de función endotelial puede tener un gran potencial de valor pronóstico para la detección de la enfermedad cardiovascular.

Una característica clave y cuantificable de la disfunción endotelial es la incapacidad de las arterias y arteriolas para dilatar completamente en respuesta a un estímulo apropiado que estimula la liberación de vasodilatadores del endotelio, como el ON ya comentado anteriormente.

Debido a que el ON tiene efectos antiinflamatorios y antiproliferativos, y por tanto ayuda a inhibir la aterosclerosis, es fácil ver cómo la disfunción endotelial puede contribuir al futuro de eventos cardiovasculares adversos.

La función endotelial se puede aliviar de manera significativa con el ejercicio y la mejoría de la dieta.

Han sido identificados otros factores de cómo mejorar la función endotelial, e incluyen la cesación del hábito de fumar, la pérdida de peso y el tratamiento de la hipertensión arterial y las dislipidemias, entre otras.

Actualmente existe una gran evidencia de que en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis subyacen mecanismos inmunitarios e inflamatorios.³⁴ Numerosos estudios demostraron que proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, la proteína sérica A-amiloide y diversas interleucinas, fueron factores predictivos de progresión y gravedad de enfermedad coronaria en la población general y en el subgrupo de pacientes diabéticos en particular. El impacto de la DM2 en la morbimortalidad cardiovascular implica que pueda ser considerada actualmente como una enfermedad cardiovascular.³⁵ El riesgo cardiovascular asociado a la diabetes comienza años antes de su diagnóstico.³⁶

Se postula que tanto la diabetes como la aterotrombosis tienen un nexo etiopatogénico común,³⁶ que se iniciaría por incremento del estrés oxidativo intracelular, seguido de activación de células inflamatorias.³⁷ Dichos cambios producirían disfunción de las células β del páncreas y resistencia a la insulina en individuos más predispuestos genéticamente y, de forma paralela, el estrés oxidativo generará disfunción endotelial sistémica.³⁸

Se ha observado que la disfunción de las células β ocurre tras exposición a niveles elevados de glucemia y ácidos grasos libres, especialmente en fase posprandial.³⁹ Recientemente se ha demostrado que concentraciones elevadas de glucosa aumentan los radicales libres intramitocondriales, disminuyendo la primera fase de la secreción de insulina, al menos en parte, a través de la supresión de actividad del enzima gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa.⁴⁰

Los ácidos grasos libres aumentan, asimismo, la generación de radicales libres y, junto a niveles elevados de glucosa, producen a largo plazo daño pancreático. Las células β son muy sensibles al estrés oxidativo por su bajo contenido en enzimas antioxidantes.⁴¹ El estrés oxidativo modifica directamente el fenotipo en las células endoteliales incrementando la expresión génica de citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión, introduciendo el concepto etiopatogénico de inflamación crónica de bajo grado, la cual también contribuye al mecanismo patogénico de resistencia a la insulina y aparición de la DM2.⁴²

HIPERHOMOCISTEINEMIA Y DIABETES

La homocisteína es un aminoácido sulfurado y sus niveles plasmáticos están regulados por factores genéticos y nutricionales, entre los que destacan las concentraciones de las vitaminas B₁₂, B₆ y ácido fólico, que son cofactores de las diferentes enzimas que intervienen en su metabolismo.

Existe una gran diversidad de estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales que apoyan que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo cardiovascular importante para todos los territorios vasculares.⁴³ El riesgo parece incrementarse desde niveles moderadamente elevados (10 a 15 micromoles/L), y los estudios prospectivos sugieren que actúa promoviendo eventos tromboembólicos agudos en pacientes con enfermedad vascular previa. Por otra parte, existen tratamientos eficaces, como el ácido fólico a dosis de 0.4 a 5 mg/día, en la reducción de los niveles de reducción de la morbimortalidad cardiovascular.⁴³ Por tanto, en espera de los resultados de los diferentes estudios de intervención que actualmente están en curso,⁴³ las evidencias no son suficientemente fuertes como para establecer pautas de tratamiento.

Aunque los estudios son escasos y los resultados no siempre homogéneos, la hiperhomocisteinemia parece ser más prevalente y estar asociada con mayor riesgo cardiovascular en la población con DM2.⁴⁴ En el *Hoorn Study*⁴⁴ la mortalidad a los cinco años fue casi dos veces superior en los pacientes con hiperhomocisteinemia y DM2, que en los pacientes no diabéticos con hiperhomocisteinemia. Los mecanismos de esta mayor prevalencia no son conocidos, aunque pueden estar en relación con la presencia de nefropatía, resistencia a la insulina y otras alteraciones asociadas.

El efecto de la disminución del aclaramiento renal sobre el aumento de los niveles de homocisteína es ampliamente conocido, pero también existen datos que demuestran que alteraciones más precoces ya pueden afectar los niveles de homocisteína. Otro estudio realizado muestra que los pacientes con DM2 tienen niveles superiores de homocisteína y una relación positiva entre éstos y la excreción renal de albúmina. Esta relación entre los niveles de homocisteína y la excreción de albúmina también ha sido observada en otros estudios,^{43,44} y puede contribuir a explicar el mayor riesgo cardiovascular que presentan los pacientes con microalbuminuria.⁴⁵

Por otra parte, aunque la insulina parece tener un papel en la regulación de los niveles de homocisteína, y se ha sugerido una posible relación entre la resistencia a la insulina y las concentraciones de homocisteína,⁴³ estudios posteriores no confirman estos hallazgos.⁴³

En resumen, la hiperhomocisteinemia es más prevalente y parece conferir mayor riesgo cardiovascular en la población con diabetes tipo 2, pero los mecanismos no están suficientemente aclarados. En la actualidad, las evidencias de relación causal entre la hiperhomocisteinemia y la enfermedad cardiovascular, tanto en la población con diabetes como sin diabetes, no son suficientemente fuertes como para establecer recomendaciones específicas para el despistaje y tratamiento de la hiperhomocisteinemia. Sin embargo, existen una serie de datos que hacen que el diagnóstico de la hiperhomocisteinemia sea atractivo en los pacientes con DM2:

1. La relevancia de la enfermedad cardiovascular en la DM2.
2. La posibilidad de realizar un tratamiento con vitaminas, que es simple, seguro, barato y efectivo en la reducción de las concentraciones de homocisteína.
3. La disponibilidad de métodos asequibles para la determinación de la homocisteína.
4. La existencia de varios estudios de intervención, actualmente en curso, que proporcionarán datos sobre la prevención de la morbimortalidad cardiovascular.

REFERENCIAS

1. **Furchgott RF, Zawadzki JV:** The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373–376.
2. **Montada S, PaImer RM, Higgs AE:** The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. *Hypertension* 1988;12:365–372.
3. **Rubanyi GM:** Endothelium–derived vasoactive factors in health and disease. En: Rubanyi GM (ed.): *Cardiovascular significance of endothelium–derived vasoactive factors*. Nueva York, Futura, 1991:1t.
4. **Zeiber MA:** Endothelial vasodilator dysfunction: pathogenetic link to *myocardial* ischemia or epiphenomenon? *Lancet* 1996;348:510–512.
5. **Anderson T, Gerhard MD, Meredith IT, Carbonneau F, Delagrangé D, Greager MA et al.:** Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am Cardiol* 1995;75:71B–74B.
6. **Montada S, Higgs A:** L–arginine–nitric oxide pathway. *N Engl Med* 1993;329:2002–2012.
7. **Sessa WC.** Me nit oxide synthase family of proteins. *Vasc Res* 1994;31:131–143.
8. **Montada S, Palmer RM, Higgs A:** Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109–145.
9. **Schini VB, Unquero DC, Scoot Burlen T, Vanhoutte PM:** Interleukin–to induces production of an L–arginine derived relaxing factor from cultures smooth muscle cells from rat aorta. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;176:114–120.
10. **Chinellato A, Ragazzi E, Zambonin MR, Froidi G, De Biasi M, Caparrota L et al.:** Effects of age on rabbit aortic responses to relaxant endothelium–dependent and endothelium–independent agents. *Blood* 1991;28:358–365.
11. **Cernadas MR, De Frutos T, Sánchez de Miguel L, García Durán M, González Fernández F, Millás I et al.:** Expression of constitutive and inducible nitric oxide synthases in the vascular wall of young and aging ram. *Cir Res* 1998;83:279–286.
12. **Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexandre RW et al.:** Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;29;315:1046–1051.
13. **McEver PR:** MP–140, a receptor that mediates interactions of leukocytes with activated platelets and endothelium. *Trends Cardiovasc Med* 1991;1:152–156.
14. **Davenpeck KL, Gauthier TW, Lefer AM:** Inhibition of endothelial–derived nitric oxide promotes P–select in expression and actions in the rat microcirculation. *Gastroenterology* 1994;107:1050–1058.
15. **Tonneses MG, Anderson DC, Springer TA, Knedler A, Avdi N, Henson PM:** Adherent

- of neutrophils to cultured human microvascular endothelial cell stimulation by chemostatic peptides and lipid mediators and dependence upon the Mac-1, LFA 1 p150, 95 glycoprotein family. *J Clin Invest* 1989;83:637–646.
16. **López Farré A, Riesco A, Espinosa G, Digiuni E, Cernadas MR, Álvarez V et al.:** Effect of endothelin-1 on neutrophil adhesion to endothelial cells and perfused heart. *Circulation* 1993;88:1166–1171.
 17. **Kubes P, Suzuki M, Grander DN:** Nitric oxide and endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Nat Acad Sci USA* 1991;88:4651–4655.
 18. **López Farré A, Caramelo C, Esteban A, Alberola ML, Millás I, Montón M et al.:** Effects of aspirin on platelet–neutrophil interactions. Role of nitric oxide and endothelin-t. *Circulation* 1995;91:2080–2088.
 19. **Kelly RA, Balligand JL, Smith TW:** Nitric oxide and cardiac function. *Circ Res* 1996;79:363–380.
 20. **Mohamed F, Monge JC, Gordon A, Cernacek P, Blais D, Stewart D:** Lack of role of nitric oxide in the selective destabilization of endothelial NO synthase mRNA by tumor necrosis factor- α . *Artheroscler Thromb Vasc Biol* 1995;5:52–57.
 21. **Alonso J, Sánchez de Miguel L, Montón M, Casado S, López Farré A:** Endothelial-cytosolic proteins bind to the 3'-UTR region of the region of the endothelial nitric oxide synthase mRNA. Regulation by tumor necrosis factor- α . *Mol Cell Biol* 1997;17:5719–5726.
 22. **Sánchez de Miguel L, Alonso J, González Fernández F, De la Osada, Montón M, Rodríguez Feo A et al.:** Evidence that endothelial cytosolic protein binds to the 3'-untranslated region of endothelial nitric oxide synthase mRNA. *J Vasc Res* 1999;36:201–208.
 23. **Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, Mc Lenachan JM, Fish RD, Yeung AC et al.:** Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990;81:491–492.
 24. **Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A:** Vasodilation to acetyl-4 choline in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 1993;21:929–933.
 25. **Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P:** The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995;332:488–493.
 26. **Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL:** Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270:319–324.
 27. **Yassue H, Matsuyama K, Okumura K, Morikami Y, Ogawa H:** Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection to acetylcholine by age and segment: possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990;81:482–490.
 28. **Lobo RA:** Estrogen and cardiovascular disease. *Ann NY Acad Sci* 1990;592:286–294.
 29. **Mendelsohn ME, Karas RM:** The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *J Engl J Med* 1999;340:1801–1815.
 30. **Walsh BW, Schiffli, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FM:** Effects of postmenopausal estrogen replacement therapy on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991;325:1196–1204.
 31. **Taddei S, Virdis A, Ghiadani L, Mattei P, Sudano I, Bernini et al.:** Menopause is associated with endothelial dysfunction in woman. *Hypertension* 1996;28:576–582.
 32. **Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RO III:** Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994;89:2545–2551.

33. **Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Gan P:** The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995;332:488–493.
34. **Gómez JM, Vila R, Catalina P, Soler J, Badimón L, Sahún M:** The markers of inflammation and endothelial dysfunction in correlation with glycated hemoglobin are present in type 2 diabetes mellitus patients but not in their relatives. *Glyco Conj J* 2008;25(6):573–579.
35. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285:2486–2497.
36. **Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willet WC, Manson JE:** Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:1129–1134.
37. **Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH:** Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002;51:1157–1165.
38. **Ceriello A, Motz E:** Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:816–823.
39. **Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM:** Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentration of α -lipoic acid. *Diabetes* 2001;50:404–410.
40. **Sakai K, Matsumoto, Nishikawa T, Suefuji M, Nakamaru K, Hiroshima Y et al.:** Mitochondrial reactive oxygen species reduce insulin secretion by pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;300:216–222.
41. **El-Assad W, Buteau J, Peyot ML, Nolan C, Roduit R, Hardy S et al.:** Saturated fatty acids synergizes with elevated glucose to cause pancreatic beta-cell death. *Endocrinology* 2003;144:4154–4163.
42. **Roebuck KA:** Oxidant stress regulation of IL-8 and ICAM-1 gene expression: differential activation and binding of the transcription factors AP-1 and NF- κ B. *Int J Mol Med* 1999;4:223–230.
43. **Rigla M. Pérez A, Leiva DE:** Disfunción endotelial, alteraciones de la coagulación e hiperhomocisteinemia en la diabetes mellitus. *Cardiovascular Risk Factors* 2001;10:5:296–302.
44. **Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ et al.:** Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5-year follow-up of the Hoorn Study. *Circulation* 2000;101:1506–11.
45. **Velarde MS, Carrizo TR, Prado MM, Díaz EI, Fonio MC, Bazán MC, Aregui AV:** Marcadores de inflamación y disfunción endotelial en niños con diabetes tipo 1. *Medicina*. Buenos Aires, 2010:44–48.

Cardiopatía isquémica y diabetes

Rubén Argüero Sánchez, Guillermo Careaga Reyna

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad frecuente, afecta a 6 a 10% de la población en general entre los 20 y los 74 años de edad,¹ y en México la Encuesta Nacional de Salud de 2000 demostró que cerca de 8% de pacientes mayores de 20 años de edad padecen diabetes tipo 2, y posteriormente en una población de adultos de la ciudad de México se observó una prevalencia de diabetes de 43%.²

La diabetes es un importante factor de riesgo de enfermedad arterial coronaria y de insuficiencia cardíaca.¹

En los enfermos diabéticos la diabetes tipo 2 ocupa 90% de los casos, y la enfermedad coronaria es la causa principal de muerte en estos pacientes, pues el riesgo relativo (RR) de presentar cardiopatía isquémica es mayor en estas personas, si se compara con sujetos no diabéticos, de tal suerte que el RR para evento cardiovascular se incrementa de 12 a 42% por cada 38 mg/dL de aumento en la glucemia medida después de dos horas de una carga de glucosa oral.³ Este incremento del riesgo es mayor en las mujeres, ya que pierden el efecto protector contra la cardiopatía isquémica asociado al ciclo hormonal.¹

El RR de infarto agudo del miocardio (IAM) es mayor en pacientes diabéticos, 50% en varones y 150% en mujeres, y la posibilidad de muerte súbita se incrementa 150% para hombres y 300% para mujeres que sean diabéticos, y aun así, desafortunadamente es un hecho que menos de la tercera parte de los pacientes diabéticos conocen estos riesgos.

DEFINICIÓN Y OBJETIVOS

Para propósito de este capítulo simplemente se considerará la presencia de diabetes diagnosticada clínicamente de acuerdo a los criterios aceptados,⁴ y su asociación con cardiopatía isquémica en cualquiera de sus formas clínicas, desde la detección de isquemia silente, angina estable o la aparición de infarto agudo del miocardio y sus complicaciones, y el objetivo es presentar el efecto clínico de la asociación de estas patologías, la forma de prevenirlas, diagnosticarlas y tratarlas.

DESARROLLO DEL TEMA

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la primera causa de morbimortalidad a nivel mundial, y en México ocupa uno de los primeros lugares.²

En los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 la mayoría de las complicaciones y 80% de las muertes se deben a la enfermedad aterosclerótica (cardiovascular, cerebral, arteriopatía periférica), y en el ámbito cardiovascular el paciente diabético presenta con más frecuencia IAM e isquemia silente, mayor morbimortalidad posterior al IAM, mayor número de vasos afectados (enfermedad plurivascular), con una distribución más difusa a lo largo de los mismos, y puede ocurrir un estrechamiento más importante de la arteria coronaria izquierda. Además, la velocidad de reperfusión después del tratamiento trombolítico está disminuida y la tasa de reestenosis después de angioplastia coronaria es mayor.⁵

Esto se debe a que en la DM la hiperglucemia disminuye la concentración de óxido nítrico (NO) e induce además una mayor producción de radicales libres, proteínasas C y prostanoídes, que favorecen la vasoconstricción y liberación de citocinas proinflamatorias, lo que ocasiona alteraciones en el endotelio y en el músculo liso vascular, disfunción plaquetaria, vasoconstricción y respuesta proliferativa en los sitios de lesión, y alteraciones en el músculo liso vascular.⁵⁻⁷

El NO produce vasodilatación e inhibición plaquetaria. La insulina estimula la producción de NO. La hiperglucemia es un potente mitógeno que estimula la proliferación y la reestenosis.⁷

En lo que se refiere al aspecto clínico, como ya mencionamos, el estudio de Framingham ha demostrado que la diabetes mellitus (DM) eleva el riesgo cardiovascular, sobre todo en mujeres.¹ Lo anterior aplica tanto para diabetes tipo 1 como para tipo 2, sobre todo si se asocia a microalbuminuria o a nefropatía.

En el mismo estudio se observa que una elevada proporción de pacientes con DM presentan síntomas atípicos de cardiopatía isquémica o IAM, tales como: confusión, disnea, fatiga, síncope, náuseas y vómitos. Además, el dolor anginoso

en el paciente diabético es de menor intensidad que en los no diabéticos, y cuando se efectúa la prueba de esfuerzo se ha observado que el dolor precordial aparece con mayor retraso respecto al inicio de la depresión del segmento ST del electrocardiograma al compararse con pacientes no diabéticos; muy probablemente estas alteraciones sean secundarias a los trastornos de la función nerviosa autónoma que se presentan en la DM.

Estas consideraciones deben tenerse en cuenta al evaluar clínicamente a un paciente diabético, pues de lo contrario se puede subestimar la posibilidad de que exista un IAM y así retrasar su diagnóstico y tratamiento, lo que sin duda influirá en el pronóstico.

Algunos estudios indican que la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) puede ser un factor de riesgo independiente para la EC, sobre todo en mujeres, por lo que se recomienda como objetivo del tratamiento mantener las concentraciones de glucemia preprandial inferiores a 126 mg/dL y de HbA_{1c} inferiores a 7%.

La mortalidad intrahospitalaria global de los pacientes diabéticos con IAM es 1.5 a 2 veces más elevada que en los pacientes no diabéticos, con peores expectativas en mujeres, pues en ellas la mortalidad se va casi al doble que en los varones diabéticos. Esta excesiva mortalidad intrahospitalaria se debe a que en pacientes diabéticos el IAM está relacionado con la mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca congestiva y choque cardiogénico, como se demuestra en el estudio DIGAMI,⁸ donde los varones con DM tienen un RR de 2.4 para desarrollar insuficiencia cardiaca al compararse con sujetos no diabéticos, y en el caso de pacientes de sexo femenino este riesgo se eleva a 5.1, sin tomar en consideración otros factores, como serían la edad y el peso corporal, entre otros de los factores conocidos de riesgo cardiovascular.

Aunque no hay evidencia clara de que el paciente diabético desarrolle infartos más extensos que la población general, se ha observado en el medio que pacientes que tienen mayor deterioro en la función ventricular al momento de llevarse a cirugía de revascularización, son diabéticos.⁹

La glucosa plasmática en un paciente con síndrome coronario agudo se ha considerado como factor pronóstico, pues pacientes con glucemia >120 mg/dL al ingreso por IAM tuvieron una mortalidad cuatro veces mayor en los primeros 28 días que aquellos con cifras menores,¹⁰ observaciones confirmadas en el estudio DIGAMI,⁸ donde con un control de la glucemia para llevarla a valores < 180 mg/dL en el tratamiento intensivo del IAM reducían la mortalidad a un año en 30%, y a tres a cuatro años 11%.

El tratamiento médico de la diabetes una vez diagnosticada es de por vida, e incluye la modificación del estilo de vida para disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad. Se debe mantener un control estricto de la glucemia, además de tratar padecimientos concomitantes, como la hipertensión arterial sistémica y la insuficiencia cardiaca.

En presencia de cardiopatía isquémica, el tratamiento se enfoca a aliviar el angor, prevenir el infarto agudo del miocardio (IAM) y la muerte súbita.

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento médico puede ser tan efectivo como la revascularización quirúrgica del miocardio (CRM), o la intervención coronaria percutánea (ICP), definida como angioplastia, con implante de férulas endovasculares llamadas *stents* en pacientes diabéticos que presentan angina crónica estable con enfermedad coronaria (EC) leve, entendida esta última como lesión de uno o dos vasos que no compromete el tronco coronario izquierdo o la arteria descendente anterior (DA). En cambio, la revascularización miocárdica a través de CRM o ICP tiene mucho mejores resultados en cuanto a supervivencia y mejoría sintomática, comparada con el tratamiento médico en casos en los que exista EC moderada a grave, definida como enfermedad de tres o más vasos (obstrucción > 70%), esté o no comprometida la DA, sobre todo en los pacientes con lesión > 50% del tronco de la arteria coronaria izquierda o enfermedad de múltiples vasos, donde la CRM es más efectiva que la ICP.¹¹⁻¹³

En la actualidad el papel que juega el cardiólogo clínico que se dedique a intervencionismo coronario y el cirujano cardiorácico se ha modificado, ya que el cardiólogo intervencionista maneja la mayoría de los pacientes con EC, sean o no diabéticos. Alrededor de 25% del total de los procedimientos de revascularización se realizan en diabéticos.

Aunque la cirugía de revascularización miocárdica, como la angioplastia, son técnicas efectivas para conseguir la revascularización coronaria en los pacientes diabéticos, la estrategia óptima de revascularización es discutida, pues con cualquiera que se utilice los resultados son menos favorables que los que se obtienen en pacientes no diabéticos. La cirugía coronaria no presenta una mayor mortalidad posoperatoria en los pacientes diabéticos, pero los resultados a largo plazo sí difieren, fundamentalmente por la persistencia y el control inadecuado de factores de riesgo, sobre todo la dislipidemia.¹³

En lo que se refiere al tratamiento quirúrgico de la cardiopatía isquémica, el Colegio Norteamericano de Cardiología (ACC, por sus siglas en inglés), en conjunto con la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés), han establecido a través de un grupo de trabajo lineamientos para indicar la mejor opción de tratamiento de acuerdo a tipo de lesiones coronarias, con base en el análisis de numerosos estudios realizados en los últimos 30 años, donde se compara el resultado del tratamiento médico, la revascularización quirúrgica y la ICP.¹² Ciertamente, hay que reconocer que los estudios retrospectivos realizados, apoyados en bases de datos previamente establecidas, están limitados por probables sesgos de selección, y una parte de los estudios prospectivos aleatorizados tienen muestras pequeñas o periodos de seguimiento a corto plazo.

No debe olvidarse que el paciente diabético recibe medicamentos, como antiagregantes plaquetarios, estatinas y betabloqueantes, que de alguna manera pue-

den influir en el resultado, por lo que es cuestionable afirmar categóricamente que un único tratamiento es más benéfico que otro.

Estudios de referencia para las guías de tratamiento quirúrgico, como el *Coronary Artery Surgery Study* (CASS), el *Veterans Administration Cooperative Study* y el *European Coronary Surgery Study* (ECSS), sustentan la afirmación de que los pacientes de alto riesgo con angina crónica estable son quienes tienen mayor beneficio con la revascularización quirúrgica, basados en el número de vasos afectados, la gravedad de los síntomas y la presencia o no de disfunción ventricular izquierda. En los pacientes con enfermedad de un vaso la supervivencia fue similar para la revascularización y el tratamiento médico.¹² También el estudio *Medicine, Angioplasty or Surgery Study-II* (MASS-II),¹⁴ que comparó el tratamiento médico con la ICP y la CRM en pacientes de alto riesgo con enfermedad de múltiples vasos, confirmó la superioridad de la CRM frente a la IPC, aunque es importante destacar que no se implantó un *stent* en todos los pacientes en el MASS-II,¹⁴ y que el estudio se realizó antes de la aparición de los *stents* liberadores de fármacos. Los datos demostraron que la necesidad de reintervención o de reaparición de la angina fue considerablemente baja en la CRM, en comparación con la ICP (0 y 6% frente a 14 y 25%, respectivamente). Además, este estudio sugirió que aunque la CRM no modificó la supervivencia, en cambio sí mejoró la calidad de vida en los pacientes de bajo riesgo.

Con el desarrollo tecnológico, y la aparición de los *stents* que se desarrollaron en el decenio de 1980 como un complemento de la angioplastia con balón, desde su implante por primera vez en 1986, los *stents* se han utilizado como primera línea terapéutica en los pacientes con EC en población abierta, esto es, pacientes diabéticos y no diabéticos con cardiopatía isquémica susceptible de tratamiento intervencionista, sobre todo desde que los *stents* metálicos (SM) fueron aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1994.¹³ Sin embargo, estos dispositivos tuvieron una elevada incidencia de estenosis *intrastent* y necesidad de reintervención, por lo que en 2003 se introdujeron los *stents* liberadores de drogas (SLD), con la hipótesis de que evitarían las reestenosis tempranas, aunque queda por demostrarse que no haya reestenosis tardías.

En estas condiciones, los pacientes que en el pasado eran rechazados para CRM por tener comorbilidad importante, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, insuficiencia renal o coagulopatías debidas a cirrosis o a tratamiento con warfarina o clopidogrel, actualmente son tratados con ICP, aun cuando sólo se les pueda realizar una revascularización parcial. Esta opción es especialmente atractiva en casos con isquemia aguda o persistente, en los que se realiza angioplastia del "vaso responsable" y se coloca un balón de contrapulsación para estabilizar al paciente hasta que se logre resolver el evento agudo o controlar la patología concomitante. Así, la CRM puede efectuarse en forma diferida. Además del balón intraaórtico de contrapulsación existen otras técnicas de

apoyo hemodinámico, como los dispositivos percutáneos de asistencia ventricular izquierda, que han demostrado un impacto favorable en la realización de ICP en los pacientes complicados.

Los pacientes diabéticos con IAM deben ser considerados de alto riesgo; se debe realizar tratamiento fibrinolítico temprano y considerar un enfoque terapéutico más agresivo, con una revascularización temprana en aquellos con una anatomía adecuada.

Cuando se realiza ICP en pacientes diabéticos los resultados inmediatos son similares a los obtenidos en los no diabéticos, con tasas de éxito angiográfico inmediato similar a las de los no diabéticos, pero a los seis meses el porcentaje de reestenosis es superior en los diabéticos, con evidencia clínica y angiográfica ocasionados por una hiperplasia exagerada de la íntima, y la mortalidad intrahospitalaria del diabético es el triple. Actualmente estos resultados tienden a mejorar con los bloqueadores de los receptores plaquetarios de las glucoproteínas IIb/IIIa que se utilizan en la angioplastia coronaria con o sin *stent* y también en pacientes diabéticos.¹⁵

Es muy importante recordar que la afección coronaria en los pacientes diabéticos suele ser más extensa y difusa y, por tanto, la posibilidad de conseguir una revascularización completa con la angioplastia es menor, pues se requeriría prácticamente llenar el vaso coronario con *stents*, y esto tiene dos riesgos: reestenosis y, en caso de requerir CRM, no habría área para anastomosar el injerto aortocoronario, por lo que es evidente que se debe definir muy claramente la indicación de ICP, pues además la mortalidad en los primeros dos años en pacientes diabéticos sometidos a angioplastia es superior a la de los no diabéticos.

Hace algunos años se realizó el estudio *Bypass Angioplasty Revascularization Trial* (BARI) para comparar los resultados de la angioplastia coronaria percutánea y la cirugía de revascularización miocárdica: fue claro que a cinco años la mortalidad en pacientes diabéticos con ambas técnicas fue superior que en los no diabéticos, y aún mayor en los pacientes sometidos a angioplastia, aunque las complicaciones iniciales (mortalidad o IAM) fueron menores con angioplastia que con cirugía en cerca de 2 000 pacientes con enfermedad plurivascular seguidos durante cinco y luego siete años, pero en el subgrupo de pacientes diabéticos la mortalidad fue significativamente menor con CRM que con ICP, sobre todo cuando se utilizó la arteria mamaria interna para anastomosarla a la coronaria descendente anterior (DA), aunque se ha cuestionado la validez de sus resultados, toda vez que no se utilizaron *stents* en el ICP, ni bloqueadores IIb/IIIa, y aunque con esos argumentos pareció razonable indicar angioplastia en pacientes con DM, el estudio BARI 2D, que compara el uso de *stent* liberador de fármaco, contra el *stent* convencional y el tratamiento médico, muestra que hay mejoría clínica a dos años, pero a cuatro años los resultados son similares a los obtenidos con tratamiento médico.¹⁶

Dos fármacos que han demostrado ser útiles para prevenir la reestenosis son la rapamicina y el paclitaxel. Como ejemplo, el estudio TAXUS IV demostró una notoria reducción en las tasas de reestenosis angiográfica en el subgrupo de diabéticos con el uso de *stents* liberadores de paclitaxel.¹⁷

En el estudio *Arterial Revascularization Therapies Study* (ARTS), donde nuevamente se compara la cirugía de revascularización y el ICP, no se encontraron diferencias en la mortalidad a cinco años, pero en este estudio la población estaba compuesta principalmente por pacientes de bajo riesgo que representaban sólo 5% de los evaluados.

Excluyeron pacientes con lesiones no susceptible para ser tratadas con ICP (oclusiones totales difusas, alta carga aterosclerótica y lesiones complejas de las bifurcaciones), con lo que se sesgó el resultado a favor de la ICP, y aun así, el grupo sometido a cirugía tuvo menor mortalidad perioperatoria, menor incidencia de IAM o de eventos cerebrovasculares y menor necesidad de reintervención a cinco años.¹⁸

En los subgrupos de los estudios ERACI¹⁹ y ARTS los resultados muestran que los pacientes diabéticos tratados con CRM presentaron mejor evolución que los del grupo con angioplastia, y además los pacientes sometidos a ICP presentaron menor necesidad de nueva revascularización (71 contra 92%), y menor incidencia de complicaciones cardíacas graves que los pacientes operados (65 frente a 76%), pero las siete instituciones que tomaron parte en el estudio tenían un volumen promedio anual de tan sólo 57 CRM con una utilización de la utilización de arteria mamaria interna de 89%. Ambas cifras son de llamar la atención por ser muy bajas, comparativamente a otras latitudes.

Si se analiza el estudio ARTS II, que presenta la evolución de pacientes a los que se les implantó un *stent* liberador de fármacos comparados con los resultados del brazo de CRM del estudio ARTS I, se observa que la mortalidad disminuyó (1.0 frente a 2.7%), al igual que la incidencia de eventos cerebrovasculares (0.8 frente a 1.8%) y de IAM (1.0 frente a 3.5%) en el grupo tratado con *stent* liberador de fármacos, en comparación con la CRM, aunque fue mayor la necesidad de CRM (2.0 frente a 0.7%) o de reintervención (5.4 frente a 3.0%) en los pacientes con implante de este tipo de *stents*. Por esto debe tomarse en cuenta que, aunque hay ventajas evidentes en el uso de ICP con *stents*, sobre todo ahora con los liberadores de fármacos, deben indicarse muy cuidadosamente, pues además es necesario recordar la respuesta individual del paciente, que puede tener connotaciones raciales, de tipo de alimentación y apego al tratamiento, como se observa al comparar los resultados en el estudio SPIRIT III de Japón con el SPIRIT III de EUA, pues en los pacientes japoneses se observó menor hiperplasia que en los estadounidenses,²⁰ aunque por otro lado se han identificado tres predictores de reestenosis *intrastent* en pacientes diabéticos, que son: el diámetro del vaso de referencia, la longitud del segmento tratado y el índice de masa corporal.²¹

En general la mayoría de los estudios coinciden en que la CRM otorga más beneficios en los pacientes con diabetes insulino dependiente y enfermedad del tronco, de múltiples vasos o difusa, aunque se reconoce que puede haber mayor mortalidad hospitalaria tras la cirugía en diabéticos, en parte explicada por la mayor afección sistémica y gravedad de la enfermedad aterosclerosa en este grupo de pacientes. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo de los diabéticos con enfermedad plurivascular coronaria que son tratados quirúrgicamente es mejor que en los sometidos a tratamiento médico, por lo que la cirugía de revascularización en pacientes diabéticos que cumplan los criterios generales de indicación quirúrgica es una opción muy adecuada de tratamiento.

Poa ahora, hay razones para suponer que la angioplastia convencional en el diabético con enfermedad multivazo posiblemente sea inferior a la cirugía.

El perfeccionamiento de la técnica quirúrgica y la mayor utilización de puentes arteriales están mejorando los resultados quirúrgicos, con una mortalidad general a los 30 días de sólo 1 a 2%. La posibilidad de realizar CRM sin bomba de circulación extracorpórea ha mejorado los resultados en algunos pacientes que habrían presentado mala evolución con la canulación o la circulación extracorpórea.²²

Existen suficientes datos que demuestran que la permeabilidad de los puentes con mamaria interna izquierda a la DA se mantiene a largo plazo. La evidencia disponible señala que la permeabilidad del puente mamario coronario a la DA mejora notoriamente la supervivencia.¹²

A pesar de la discusión actual, en ocasiones se implantan múltiples *stents* en la misma DA; en estos pacientes el trasplante cardiaco parece ser la solución, en última instancia.

CONCLUSIONES

Además de la hiperglucemia, la detección y el tratamiento intensivo de los principales factores de riesgo cardiovascular, en particular de la hipertensión, deben considerarse prioritarios. Es necesario que el paciente diabético adquiera hábitos de vida saludable (dieta, actividad física, autocuidado personal, apego a tratamiento).

Por ello, los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica requieren un abordaje multidisciplinario: un endocrinólogo experimentado, sobre todo en los pacientes de difícil control, la vigilancia periódica de un cardiólogo, ante el hecho de que la cardiopatía isquémica aunque controlable, es progresiva y pueden aparecer nuevas lesiones coronarias, y ante la presencia de síntomas atípicos en pacientes diabéticos se debe alertar sobre la posibilidad de un síndrome coronario

agudo. Como recomendación final se podría decir que cuando se decide revascularizar a un diabético se debe individualizar el tratamiento a cada caso en particular, valorar las posibilidades de éxito de acuerdo al medio en que se encuentra y a los recursos disponibles, de tal manera que antes de realizar ICP o cirugía en un paciente diabético hay que analizarlo cuidadosamente, las veces necesarias, y no olvidar que el cirujano puede tener un papel final en el tratamiento de esta compleja población.

REFERENCIAS

1. **Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr**, National Heart Institute, National Institutes of Health, Public Health Service, Federal Security Agency, Washington: *Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham Study*. Presented at a Joint session of the epidemiology, health officers, medical care, and statistics sections of the American Public Health Association, at the Seventy-eight annual meeting in St. Louis, MO, November 3, 1950.
2. Secretaría de Salud: *Programa Nacional de Salud 2007–2012*. México, IEPISA, 2007:23–48.
3. The Decode Study Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397–405.
4. The Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197.
5. **Lasko ML**: Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 1997;5:294.
6. **Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Matsuo M, Sakata T, Miyata T**: Activation of tissue factor–induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non–insulin–dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1114–1120.
7. **Pandolfi A, Cetrullo D, Polishuck R, Alberta MM, Calafiore A, Pellegrini G et al.**: Plasminogen activator inhibitor type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1378–1382.
8. **Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H et al.**: Randomized trial of insulin–glucose infusion followed by subcutaneous insulin for treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:56–65.
9. **Salazar D, Careaga G, Argüero R**: Revascularización miocárdica en pacientes con alteración ventricular izquierda crónica. *Cir Cir* 2003;71:279–285.
10. **Gil M, Marrugat J, Sala J, Masià R, Elosua R, Albert X et al.** for the REGICOR Investigators. Relationship of therapeutic improvements and 28–day case fatality in patients hospitalized with acute myocardial infarction between 1978 and 1993 in the REGICOR Study, Gerona, Spain. *Circulation* 1999;99:1767–1773.
11. **Baden LR, Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM**: Human papillomavirus vaccine—opportunity and challenge. *N Engl J Med* 2007;356:1990–1991.
12. **Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ et al.**, American College of Cardiology: American Heart Association. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/Amer-

- ican Heart Association task force on practice guidelines (Committee to update the 1999 Guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *Circulation* 2004;110:e340–437.
13. **Gupta A, Burke J, Bove A.** Coronary arterial revascularization: past, present, future: part I—historical trials. *Clin Cardiol* 2006; 29:290–294.
 14. **Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, César LAM, Luz PL, Puig LB et al.:** The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. One-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1743–1751.
 15. **Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC:** Mortality in randomized controlled trials comparing drug eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006;7:2784–2814.
 16. **Srinivas VS, Lu J, López JJ, Escobedo J, Das GS, Nedeljkovic ZS et al.:** A comparison of clinical outcomes in the bypass angioplasty revascularization investigation in type-2 diabetes mellitus (BARI2D) by type of stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:A128.
 17. **Stone GW, Ellis SG, Cox DA et al.:** One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent. The TAXUS-IV Trial. *Circulation* 2004;109:1942–1947.
 18. **Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Vranckx P, De Bruyne B, Morice MC et al.:** 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial revascularization therapies study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel *de novo* coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1093–1101.
 19. **Rodríguez AE, Baldi J, Fernández Pereira C, Navia J, Rodríguez Alemparte M et al.:** Five-year follow-up of the argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting vs. coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:582–588.
 20. **Shimohama T, Ako J, Yamasaki M, Otake A, Tsujino I, Hasegawa T et al.:** SPIRIT III JAPAN vs. SPIRIT III USA: a comparative intravascular ultrasound analysis of the everolimus-eluting stent. *Am J Cardiol* 2010;106:13–17.
 21. **Careaga G, Téllez S, Ramírez A, Argüero R:** Revascularización miocárdica sin derivación cardiopulmonar. Informe de 160 casos. *Cir Cir* 2002;70:317–321.
 22. **Layerle B, Vignolo W, Lee MS, Yang T, Dhoot J et al.:** Meta-analysis of studies comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2010;105:1540–1544.

Neuropatía diabética

*Patricia Leonor Pérez Sánchez, Juan Antonio Peralta Calcáneo,
Angélica Carbajal Ramírez*

INTRODUCCIÓN

Al ser la diabetes mellitus uno de los padecimientos metabólicos más frecuentes en nuestro país y en el mundo el incremento de sus complicaciones, como lo es la neuropatía diabética, aumenta la morbilidad y la mortalidad, con gran impacto en la calidad de vida y a nivel económico tanto en lo particular como a nivel institucional, de aquí que existe la necesidad de conocerlas, prevenirlas y detectarlas para instituir un tratamiento oportuno.

Las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus se clasifican en dos grandes grupos:

1. Macrovasculares:

- Arterial.
- Cardiovascular.
- Cerebrovascular.

2. Microvasculares:

- Retinopatía.
- Nefropatía.
- Neuropatía.

La neuropatía diabética es una de las complicaciones microvasculares más frecuentes, y puede ser progresiva, asociarse con otro tipo de complicaciones y producir incapacidades limitantes, con un deterioro físico y mental de los pacientes

que impacta en su calidad de vida. De aquí surge la necesidad de que el equipo de salud, y en forma importante el médico, tenga el conocimiento y lo aplique en beneficio de quienes la padecen, tomando en consideración que el control metabólico estricto es el factor fundamental para prevenir, modificar o retrasar esta afección crónica. Puede presentarse en la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.

Definición

La neuropatía es el daño nervioso periférico somático o autonómico atribuible a la diabetes mellitus. Una de las definiciones más aceptadas, que es el resultado de un consenso internacional, es la siguiente:

“La presencia de signos y síntomas de disfunción de los nervios periféricos en personas con diabetes como consecuencia del daño progresivo de las fibras nerviosas, después de la exclusión de otras causas”.¹

Objetivo

Describir en la neuropatía diabética:

- Epidemiología.
- Fisiopatología.
- Criterios diagnósticos.
- Prevención.
- Tratamiento.

Epidemiología

Las neuropatías pueden afectar a más de 50% de los pacientes diabéticos. La prevalencia se estima entre 5 y 93%, dependiendo de los criterios utilizados para definir neuropatía diabética, que pueden ser diversos y que dificultan conocer en forma detallada los aspectos epidemiológicos, así como su historia natural. En los pacientes con diabetes tipo 2 se ha considerado que en el momento del diagnóstico puede estar presente entre 6 y 10% de los casos.²

En una serie informada en población mexicana la prevalencia de neuropatía periférica en diabéticos tipo 2 fue de 40.8%, y se relacionó con el tiempo de duración de la enfermedad, menor peso corporal, elevación de la presión arterial y promedio de los niveles de la glucosa sérica.³ En un estudio realizado en unidades

de medicina familiar de la zona noreste del Distrito Federal del Instituto Mexicano del Seguro Social, en una muestra de 640 pacientes se encontró una prevalencia de 31.2%.⁴ El Centro Médico Nacional “La Raza” realizó examen físico neurológico en 100 pacientes con diabetes enviados al departamento de endocrinología, en búsqueda de neuropatía diabética; reportó prevalencia de 81% (n = 49) en diabéticos tipo 2 y 61% (n = 51) en diabéticos tipo 1, con correlación positiva al tiempo de evolución de la enfermedad y a la edad del paciente.⁵

Se han considerado factores de riesgo relacionados en forma positiva, como duración de la diabetes mellitus, niveles elevados de hemoglobina glucosilada A_{1c}, peso corporal, niveles de lípidos, hipertensión arterial y, con menor relación, con alcohol y tabaquismo.

Fisiopatología

Es heterogénea e involucra a varios factores que se describen a continuación:

- Factores metabólicos.
- Hiperglucemia.

Existe evidencia suficiente de que la duración y la severidad de la exposición a la hiperglucemia se relacionan al desarrollo, agudización y progresión de la neuropatía. Biopsias de piel de pacientes con intolerancia a la glucosa y neuropatía han demostrado alteración en la densidad de la fibra nerviosa intraepidérmica.⁶ Se ha encontrado que pacientes con síndrome metabólico presentan hasta en 16% datos clínicos relacionados con neuropatía periférica.⁷

Los pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus o en descontrol agudo tienen alteraciones en la conducción nerviosa; en este último caso, pueden ser reversibles una vez estabilizado el paciente. En el diabético tipo 1 existe mejoría cuando se realiza tratamiento intensivo con insulina, y también se ha reportado posterior al trasplante de páncreas;⁸ sin embargo, en los pacientes diabéticos tipo 2 los estudios a largo plazo con control intensivo de la glucosa han demostrado evidencia parcial en la evolución de la neuropatía.⁹

Como consecuencia de la hiperglucemia, se consideran los siguientes factores:

- **Productos de la glucosilación avanzada.** Se les conoce como AGE (*advanced glycosilation end*). Estos compuestos son importantes, ya que se producen en el organismo y también se pueden obtener de alimentos¹⁰ o del tabaco.¹¹ Estos productos lesionan a las células modificando las proteínas intracelulares responsables de la regulación y transcripción genética, modifican la matriz extracelular y provocan disfunción celular. Fuera de las célu-

las se unen a proteínas y pueden producir citocinas inflamatorias y factores de crecimiento, que causan daño vascular. Se eleva la furosina y la pentosidina, que son productos avanzados de la glucosilación, que además de alterar proteínas intracelulares disminuyen la mielina, condición que provoca el daño a nivel de los nervios, disminuye la velocidad de conducción sensitivo-motora y el flujo sanguíneo endoneural.¹²

- **Vía de los polioles.** El incremento en la actividad de esta vía está condicionado por la exposición a niveles altos de glucosa. En los últimos años se ha revalorado este mecanismo fisiopatológico en relación a la neuropatía diabética. La falta de control adecuado que conduce a una hiperglucemia aumenta la actividad conocida como vía de los polioles, que se caracteriza por el exceso de glucosa, la cual se reduce a un alcohol denominado sorbitol, por intermedio de la enzima aldosa reductasa; el sorbitol acumulado es tóxico para las fibras nerviosas, al igual que la acumulación de fructosa.¹³ En este proceso la enzima aldosa reductasa consume altas cantidades del cofactor NADPH, disminuyendo sus niveles; este cofactor tiene la función de regenerar el antioxidante natural denominado glutatión reducido (GSH), el cofactor disminuido favorece los procesos de oxidación que lesionan las fibras nerviosas. El sorbitol tiene poca difusión a través de las membranas celulares y produce edema osmótico, además aumenta la producción de otro alcohol denominado mioinositol, que produce una reducción en el mecanismo de la bomba de sodio y potasio que es dependiente de ATP.¹⁴
- **Hexosaminas.** Esta vía metabólica se encuentra incrementada, produciendo aumento en la expresión de factor de crecimiento transformante β -1 y del inhibidor del activador de plasminógeno-1; ambos compuestos lesionan los vasos sanguíneos, incluyendo los *vasa nervorum*.¹⁵
- **Proteínasa C (CPK).** Se activa esta vía, disminuyendo la sintasa del óxido nítrico y aumenta el factor de crecimiento transformante β -1 y del inhibidor del activador de plasminógeno-1, como el mecanismo anterior. La CPK también induce vasoconstricción y reduce el flujo neuronal, iniciando la cascada de respuesta al estrés.¹³
- **Estrés oxidativo.** Se ha observado que al administrar oxidantes, como la superóxido dismutasa, se incrementa el riesgo de neuropatía. La hiperglucemia aumenta la producción de superóxidos, que son radicales libres, denominados también especies reactivas de oxígeno (ROS), induciendo defectos neurovasculares que provocan hipoxia endoneural y disfunción nerviosa subsecuente. Algunos antioxidantes han demostrado un efecto benéfico parcial en la sintomatología.¹³

En resumen, en el estado diabético la acumulación de superóxido, el incremento en la activación de la vía de los polioles, la acumulación de AGE, la actividad de

CPK y de la hexosamina son los principales detonadores de la disfunción progresiva.¹³

Factores vasculares

Existe insuficiencia microvascular como resultado de la respuesta vascular, la cual tiene causa multifactorial, provocando una isquemia absoluta o relativa por alteraciones en la función de los vasos sanguíneos endoneurales, epineurales o ambos. Existe engrosamiento de la pared del vaso sanguíneo y oclusión. Se ha demostrado también disminución del flujo sanguíneo, aumento de la resistencia vascular y disminución de la presión de oxígeno, pérdida de la barrera de la carga aniónica y disminución de la selectividad de la carga. Este mecanismo se manifiesta en forma evidente en la parálisis del tercer nervio craneano, mostrando lesiones desmielinizantes agudas focales en el área intracavernosa. Existe también lesión endotelial como consecuencia de otros factores, como el estrés oxidativo y los AGE. En estudios donde se incrementa el flujo sanguíneo se demuestra mejoría de la neuropatía.

Otros

- Se ha reportado disminución de factores neurotróficos de crecimiento, como el factor de crecimiento neuronal y el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), y se ha relacionado esta situación con la hiperglucemia. Se ha implicado también deficiencia de ácido linoleico y de N-acetil L-carnitina.
- Inmunitarios. Se han involucrado estos factores, basados en la presencia de anticuerpos localizados en el perineurio y en los axones, y también de una inmunoglobulina autoinmunitaria que favorece apoptosis de las neuronas.
- Elevación de homocisteína. La elevación de este aminoácido se ha relacionado con neuropatía diabética.
- Elevación de sustancias vasoconstrictoras. La disfunción endotelial por cambios en el balance entre sustancias vasoactivas constrictoras y dilatadoras tiene un papel muy importante en la patogénesis de la microangiopatía diabética. La elevación de niveles de endotelina-1 (ET-1), péptido vasoconstrictor potente, condiciona mayor isquemia y por lo tanto daño sobre el nervio periférico.¹⁶

En el nervio la confluencia de alteraciones metabólicas y vasculares altera la función neural y la pérdida del soporte neurotrófico en el nervio; en el largo plazo

puede condicionar apoptosis neuronal y de las células de Schwann del sistema nervioso periférico.¹³

Clasificación

Existen varias clasificaciones de la neuropatía, y pueden ser: por la clínica combinada con aspectos anatómicos, o por nivel de afectación.^{17,18}

Desde el punto de vista clínico, se han considerado dos criterios:

1. Sin neuropatía: no hay signos ni síntomas, algunos la consideran como subclínica. Hay alteración de las pruebas diagnósticas.
2. Neuropatías clínicas, cuando existe evidencia de síntomas, signos focales o multifocales, y evidencia de pruebas alteradas.

Ha habido varios consensos para establecer cuál es la mejor clasificación; sin embargo, en términos generales se puede considerar la siguiente, desde el punto de vista del nivel de afectación:^{17,18}

1. Neuropatía sensitivo–motora.
2. Neuropatía autonómica.

NEUROPATÍAS SENSITIVO–MOTORAS

Se clasifican a su vez en:

- Polineuropatías simétricas generalizadas.
 - Neuropatía sensorial aguda.
 - Polineuropatía simétrica distal (sensitivo–motora).
- Neuropatías focales y multifocales.
 - Mononeuropatía diabética.
 - Neuropatía focal.
 - Neuropatía craneal.
 - Radiculopatía troncal.
 - Amiotrofia diabética.

Neuropatía sensorial aguda

Es rara y se presenta en descontroles agudos¹⁹ o en casos de diagnóstico reciente; hay síntomas sensitivos intensos de inicio súbito de predominio nocturno y exis-

ten pocos datos neurológicos a la exploración. Por lo general pueden revertirse al corregir el estado metabólico.

Polineuropatía sensitivo–motora simétrica distal

Se conoce también como polineuropatía diabética, y este patrón clínico es el más frecuente: las fibras nerviosas largas están afectadas, existe dolor y pérdida en la percepción de la temperatura. Afecta las extremidades con predominio en las inferiores y es en general simétrica. Los pacientes se quejan de dolor de predominio vespertino–nocturno y puede adquirir características de ser punzante, quemante o penetrante. Puede acompañarse de hormigueo, adormecimiento, disminución en la percepción (hipoestesia) y llegar a la anestesia, sensación de frío o hipersensibilidad de intensidad máxima ante estímulos no dolorosos, como el tacto fino; en estos casos el roce de la ropa o las sábanas es intolerable y se denomina alodinia, que puede presentarse en la afección de fibras finas.²⁰ También pueden referir la sensación de tener los pies calientes, ardor, calambres. La afección de las fibras mielínicas largas y otras fibras propioceptivas aferentes (pies y piernas) se manifiesta por alteración de la sensibilidad al tacto profundo y sentido de posición y vibración; para su exploración es de utilidad la prueba con diapason. Cuando llega a ser muy severa, produce cambios en la estabilidad con signo de Romberg y ataxia para la marcha.²¹

Los pacientes con alteración en la sensibilidad pueden caminar sobre objetos punzocortantes o calientes y no sentir, con un alto riesgo de herirse en forma severa. Cuando la función motora se encuentra comprometida, los pacientes presentan debilidad muscular, que predomina en la región distal, el pie “se cae”; por alteración autonómica son frecuentes los cambios en la hidratación de la piel, la cual se encuentra reseca; todo esto puede favorecer complicaciones infecciosas locales.

Síntomas positivos:

- Ardor persistente.
- Dolor paroxístico.
- Disestesias (parestesias dolorosas).
- Alodinia (hiperalgesia).
- Adormecimiento.

Síntomas negativos (déficit):

- Hipoalgesia, analgesia.
- Hipoestesia, anestesia.

- Disminución de la percepción de la temperatura, la vibración y al tacto profundo.
- Disminución de los reflejos de estiramiento muscular.

La pérdida de sensibilidad condiciona un riesgo adicional a los pacientes con neuropatía diabética, ya que al no percibir los estímulos en forma adecuada la posibilidad de heridas locales, abrasiones, ulceraciones y las complicaciones infecciosas incrementan el riesgo de amputación de la extremidad afectada.

Mononeuropatía

Existe afectación en la distribución de un nervio, de ahí el nombre de mononeuropatía. Si están afectados varios nervios en forma simultánea se considera mononeuropatía múltiple. Las mononeuropatías son el resultado de cambios microangiopáticos focales, hipoperfusión e isquemia, que pueden progresar hasta el infarto del nervio.²²

Entre las mononeuropatías frecuentes están:

- **Neuropatía cubital.** Es una neuropatía por atrapamiento del nervio cubital por desmielinización del mismo, existe dolor, y parestesias en el cuarto y el quinto dedos de la mano.
- **Neuropatía radial.** Es por compresión del nervio radial, con déficit motor de la muñeca.
- **Síndrome del túnel del carpo.** Está afectado el nervio mediano, y se clasifica también como neuropatía por atrapamiento. Las manifestaciones clínicas son la presencia de dolor en la mano, parestesias y, con mucho menor frecuencia, debilidad. Los signos más observados son el de Tinel (se percute el ligamento anular de la muñeca con un martillo de reflejos), si existe compromiso del canal se produce una sensación de calambre sobre los dedos segundo y tercero, que son inervados por el nervio mediano; y el signo de Phallen (con la flexión palmar de la muñeca a 90° durante un minuto), en el que se reduce el espacio de tránsito, desencadenándose parestesias en la mano estudiada cuando existe compromiso o estrechez por la neuropatía.²³
- **Neuropatía peroneal.** Existe debilidad en la dorsiflexión del pie, también es por consecuencia de desmielinización.

Neuropatías craneales

- **Neuropatías oculares.** Se afectan los nervios craneales III, IV y VI, que comprometen los músculos oculomotores. Tercer nervio craneal (III) motor

ocular común: es de los nervios craneales más afectados y produce diplopía horizontal, ptosis palpebral, exotropía, limitación para la supravversión, infraversión y aducción; cuando existe afección de las fibras parasimpáticas, presentan midriasis sin respuesta a estímulo luminoso, provocando un III nervio completo. Sexto nervio craneal (VI) motor ocular externo: inerva el músculo recto externo; se manifiesta por diplopía horizontal, endotropía y limitación en los movimientos oculares para la abducción. Cuarto nervio craneal (IV) troclear o patético: inerva el músculo oblicuo superior y se manifiesta por la presencia de diplopía vertical, que mejora inclinando la cabeza.

- **Neuropatía facial.** Se afecta el nervio facial (VII) y se denomina parálisis facial periférica; involucra los músculos de la expresión de la cara y al orbicular del párpado. Se manifiesta por incapacidad para la movilidad y el control de los músculos de la cara, la desviación de la comisura labial contralateral al nervio afectado. El fenómeno de Bell se refiere al movimiento normal de supravversión del globo ocular al cierre palpebral, y por afección del músculo orbicular inferior hay presencia de lagofthalmus, por el cierre incompleto, y se aprecia el movimiento superior del globo ocular. La pobre hidratación de la córnea puede producir úlceras. También hay reducción del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua, e hiperacusia por afección de la cuerda del tímpano.

Amiotrofia diabética

Se denomina también neuropatía motora proximal o radiculoplexopatía lumbosacra subaguda; son características de esta afección: dolor, atrofia de la cintura pélvica o escapular y fasciculaciones musculares. La presentación puede ser aguda o subaguda. Existe debilidad y desgaste muscular, simétrica o asimétrica, puede haber dolor en la parte lateral de los muslos, hay debilidad de los músculos psoas ilíaco, obturador y aductor; un dato importante es la dificultad para levantarse de una silla. Puede remitir espontáneamente en el curso de meses a tres años, y puede presentar recurrencias en 20% de los pacientes. En este tipo de neuropatías los resultados histopatológicos de biopsias demuestran evidencia de microvasculitis, infiltración de polimorfonucleares, inmunoglobulinas y activación del complemento,²⁴ así como la presencia de factor de necrosis tumoral α (TNF- α).

Radiculoneuropatía troncal

Afecta de preferencia al varón en edades avanzadas; existe sensación de quemadura, hiperestesia o dolor punzante, y puede manifestarse en la parte inferior del

tórax o de la pared abdominal; puede ser unilateral o bilateral. Involucra los nervios femoral, obturador, ciático o algún nervio craneal.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico con interrogatorio dirigido sobre la presencia de manifestaciones clínicas. Con los síntomas positivos los pacientes acuden en forma temprana a valoración; sin embargo, en los síntomas negativos la exploración física es fundamental y se debe hacer énfasis en la autorrevisión de las extremidades, en especial de las inferiores.

La exploración con evaluación de la fuerza muscular, reflejos de estiramiento muscular, pruebas clínicas simples, como la revisión de la sensibilidad superficial, la prueba del monofilamento y la exploración de la vibración con el diapasón son determinantes en el diagnóstico de esta complicación.

Los estudios neurofisiológicos, como la velocidad de conducción nerviosa y la electromiografía, complementan el diagnóstico.²⁵

Se han realizado biopsias de nervios para medir los niveles de sorbitol, pero esta técnica implica riesgos importantes de infección potencial y déficit focal irreversible, por lo que no es un método de rutina; deberá realizarse solamente en aquellos casos no clásicos y para diagnóstico diferencial con enfermedades por depósito y vasculitis de otras etiologías.

Las principales pruebas clínicas son:

- **Prueba táctil:** se utiliza un monofilamento (de material plástico) de 10 g, el cual se presiona a través de la piel en la zona que se desea investigar, y se pide al paciente que indique si percibe la sensación de presión.
- **Percepción de vibración:** se utiliza un diapasón de 128 Hz, se coloca en las prominencias óseas del pie y se solicita al paciente que indique si percibe la sensación vibratoria.
- **Pruebas de sensibilidad térmica:** se colocan objetos en la zona que se va a explorar, p.ej., un tubo de ensayo, y después otros con temperaturas diferentes, sin lastimar al paciente, se le solicita que comente la sensación de temperatura que percibe.

Estudios neurofisiológicos:

- **Velocidad de conducción nerviosa.** Es el estudio que permite la medición no invasiva más objetiva de la función nerviosa; son hallazgos frecuentes la lentitud o el retraso en la conducción debidas a la disminución o pérdida de las fibras mielínicas largas, y el decremento en los potenciales de acción debido a pérdida del axón. La neuropatía desmielinizante pura es poco fre-

cuente en neuropatía diabética. Es importante mencionar que las pruebas sistemáticas neurofisiológicas no son necesarias en el paciente con neuropatía periférica clásica, y pueden existir cambios en la velocidad de conducción nerviosa en pacientes diabéticos asintomáticos.²⁶

- **Electromiografía (EMG) o miograma.** Es una técnica de diagnóstico consistente en un estudio neurofisiológico de la actividad bioeléctrica muscular. Consiste en la aplicación de pequeños electrodos de bajo voltaje en forma de agujas en el territorio muscular que se desea estudiar, midiendo la respuesta y la conectividad entre los diferentes electrodos. Se utiliza para evaluar la actividad bioeléctrica muscular y medir el grado de denervación por la presencia de ondas positivas.
- **Potenciales evocados.** Se trata de una exploración neurofisiológica que evalúa la función del sistema sensorial acústico, visual, somatosensorial y sus vías por medio de respuestas provocadas frente a un estímulo conocido y normalizado. Cuando los estímulos sensoriales de cualquier tipo llegan al cerebro, provocan secuencias características de ondas en el trazado electroencefalográfico (EEG), que se denominan potenciales evocados. Son diferentes para cada modalidad sensorial y su variabilidad también depende de la intensidad del estímulo.

Tratamiento

En primer lugar se tiene que informar y orientar al paciente la razón de sus síntomas, haciendo énfasis en que estas alteraciones son dependientes del control de su glucosa y que al mejorar su estado metabólico la sintomatología puede disminuir. Existen casos muy graves e incapacitantes que limitan las actividades de la vida cotidiana y condicionan estados depresivos que dificultan el tratamiento.²⁷

Cuando se atiende oportunamente a los pacientes con descontrol agudo, tanto de hiperglucemia o hipoglucemia, pueden modificarse favorablemente los síntomas y la propia conducción nerviosa.

En todos los casos el control metabólico es lo más importante; la glucemia y los lípidos deben estar en niveles adecuados, así como el control de la hipertensión arterial con los medicamentos necesarios. Este control es el factor fundamental para retardar el desarrollo de esta complicación.²⁸ Las evidencias disponibles confirman que el buen control (valorado a través de HbA_{1c} debe ser idealmente < 6.5 o < 7%) y posiblemente otros factores de riesgo retrasan la aparición y progresión de la neuropatía diabética.⁹

- **Analgésicos:** de acuerdo a la intensidad del dolor, pueden utilizarse analgésicos locales o sistémicos.
- **Sistémico:** el acetaminofén si el dolor es leve a moderado.

- Local: la capsaicina (Capsidol®), medicamento que actúa disminuyendo la sustancia P de los nervios sensoriales.²⁹ Se aplica tópicamente y no se absorbe en forma importante a la circulación sistémica.
- Los bloqueos nerviosos con lidocaína son de utilidad.
- Dolor severo o intenso^{29,30}
 - Fármacos tricíclicos: amitriptilina, imipramina.
 - Antidepresivos: duloxetina, paroxetina.
 - Anticonvulsivantes: fenitoína, carbamazepina, lamotrogina, gabapentina, pregabalina.
 - Opioides para casos de intenso dolor, y si no hay respuesta a las anteriores.
 - Otros: ácido tióctico (ácido α lipoico) con acción antioxidante; puede administrarse en forma parenteral, intravenosa o por vía oral. Los inhibidores de la aldosa reductasa han tenido resultados controvertidos.

Prevención

Es necesaria la orientación higiénico–dietética y el enfoque específico sobre la autorrevisión sistemática de la coloración, la temperatura de los pies, el cuidado en el corte de uñas, el uso de calzado cómodo y, en forma ideal, no usar sandalias, para evitar riesgo de laceración, usar calcetas y calcetines no ajustados. La lubricación de la piel es necesaria, así también identificar inflamación o datos de infección en forma oportuna para su evaluación médica, y en aquellos casos complicados con ulceraciones el tratamiento debe ser multidisciplinario.

NEUROPATÍA AUTONÓMICA

Esta complicación se denomina también neuropatía visceral; puede no ser reconocida fácilmente y tiene un impacto negativo en la supervivencia y la calidad de vida del paciente diabético, involucra a todo el sistema nervioso autónomo o bien a un solo órgano, y puede manifestarse en forma evidente o subclínica. Repercute en la morbilidad, contribuyendo a la mortalidad de los pacientes que la manifiestan. Al ser afectado el sistema nervioso autónomo, no se tiene un control voluntario consciente; este sistema controla casi a todos los órganos del cuerpo, por lo que hay que hacer el diagnóstico y el tratamiento oportunos.

Se clasifica en:

- Genitourinaria.

- Gastrointestinal.
- Cardiovascular.
- Respiratoria.
- Sudomotora.
- Pupilar.
- Metabólica.

Alteraciones genitourinarias

- Las alteraciones de la vejiga pueden ser asintomáticas, como la vejiga neurogénica, ya que puede no detectarse hasta en 80% de los casos, y se diagnostica cuando se realizan estudios como la cistometría o estudios de imagen, donde se encuentra una vejiga atónica y distendida. Se debe sospechar esta situación en pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes, pielonefritis. Puede haber incontinencia en etapas tardías. Es conveniente evaluar la función renal en estos casos.³⁰
- En el varón es frecuente la disfunción eréctil y se presenta con la misma frecuencia en los dos tipos de diabetes mellitus, la patogenia de la disfunción es tanto vascular como por neuropatía, e influyen también aspectos psicológicos. Estas alteraciones son frecuentes, y si además hay depresión, afectan la calidad de vida de los pacientes diabéticos. La disfunción sexual en la mujer se puede manifestar por resequedad vaginal, que produce dispareunia.³¹

Gastroenteropatía diabética^{32,33}

- Sus manifestaciones son frecuentes e incluso incapacitantes en los pacientes diabéticos de tipos 1 y 2. Las manifestaciones pueden abarcar desde el esófago hasta el ano, pueden no dar síntomas aparentes o bien pueden ser hasta mortales.
- A nivel de esófago existe tránsito intestinal retardado, y en ocasiones puede haber desde reflujo gastroesofágico hasta esofagitis ulcerada. El diagnóstico se realiza por endoscopia o por imágenes radiológicas de tránsito esofágico.
- La disfunción gástrica se caracteriza porque no existe contractilidad del antro gástrico en forma normal, por lo que existe dificultad en el vaciamiento de los alimentos sólidos, y puede haber predisposición a bezoares por estasis. Las manifestaciones son náusea, vómito, saciedad temprana, distensión abdominal, anorexia, dolor epigástrico. La endoscopia es un estudio de utilidad en estos casos.

- A nivel intestinal la incidencia de diarrea está entre 5 y 20%, es frecuente y líquida, puede ser persistente o alternar con periodos de estreñimiento, y se puede presentar posprandial o por las noches. Puede haber afectación del esfínter anal y manifestarse como incontinencia.
- La presencia de constipación es frecuente.
- Puede presentarse dolor abdominal, y se debe hacer el diagnóstico diferencial con otro problema digestivo, como pancreatitis, colecistitis, úlcera, etc.
- Es importante considerar que la gastroparesia interfiere con la absorción de los nutrientes cuando llegan al intestino delgado, pudiendo afectar la absorción de la glucosa, lo que perjudica el control metabólico.

Neuropatía cardiovascular¹⁷

Es el resultado del daño de las fibras autonómicas que inervan al corazón y a los vasos sanguíneos, dando como resultado anomalías en el control de la frecuencia cardíaca y en la dinámica vascular. Se ha demostrado que la mortalidad a cinco años en pacientes diabéticos que tienen esta complicación es cinco veces mayor que en los que no la han manifestado.

Tiene tres formas clínicas:

- Puede haber taquicardia de reposo mayor de 100 latidos/min.
- Intolerancia al ejercicio disminuida, que se manifiesta por una respuesta reducida en la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante la realización de ejercicio.
- Hipotensión ortostática, que se define como la caída de mayor o igual a 20 mmHg en la presión sistólica y de mayor o igual a 10 mmHg en la presión diastólica durante el cambio de posición postural del estado supino a la posición sentada o de pie. Los pacientes manifiestan que cuando se levantan de la cama se marean, y puede haber visión borrosa y dolor cervical.
- Labilidad cardiovascular durante un transoperatorio; existe alteración en la respuesta autonómica al efecto vasodilatador de la anestesia, y también se ha reportado hipotermia.
- Isquemia miocárdica. Se presenta en los casos más graves y pueden ser silenciosa, esto es, sin dolor, debido a denervación del corazón. Puede haber muerte súbita.

Para el diagnóstico de cardiopatía autonómica se consideran varias pruebas, y entre las comunes están:

- Respuesta de la frecuencia cardíaca a la inspiración profunda, variación R-R en el electrocardiograma (ECG). Se le pide al paciente que respire cin-

co a seis veces por minuto y se mide en el ECG la frecuencia inicial y posterior a las inspiraciones; una respuesta normal es una diferencia mayor de 15 latidos/min, una respuesta anormal es menor de 10 latidos/min. La R–R inspiración/R–R respiración debe ser mayor de 1.17. Aquí se evalúa una respuesta simpática.³³

- Maniobra de Valsalva. Evalúa respuesta simpática y parasimpática bajo vigilancia con ECG; se le pide al paciente que exhale durante 15 seg en un manómetro a una presión de 40 mmHg. Una respuesta normal es cuando hay taquicardia y vasoconstricción durante la maniobra y bradicardia e incremento de la tensión arterial cuando cesa la maniobra; el índice del mayor intervalo R–R y el más corto debe ser mayor a 1.2.^{33,34}
- Respuesta de la presión sistólica y diastólica a la posición de pie. Se pide al paciente ponerse de pie después de 2 min de estar en decúbito en forma normal, no debe exceder una caída de presión a la posición de decúbito mayor o igual de 10 mmHg y es anormal mayor o igual a 30 mmHg; puede presentar síntomas, como mareo.
- Medir la frecuencia cardiaca en reposo; si es mayor a 100 latidos/min es anormal.

Otras alteraciones

Sistema sudomotor

Cuando se afecta este sistema se manifiesta como anhidrosis, intolerancia al calor y piel seca con fisuras; esta situación puede favorecer infecciones, y como consecuencia un pie diabético.

Pupilas

La repuesta motora de la pupila a la oscuridad se encuentra alterada.

Metabólico

Existe una reducción en la repuesta de las hormonas contrarreguladoras de la hipoglucemia; estas hormonas son principalmente catecolaminas y glucagón en la respuesta a la hipoglucemia, por lo que es necesario un control estricto de glucosa en estos pacientes.

Tratamiento

Manifestaciones genitourinarias

- Es necesario vaciar la orina cada 3 a 4 h aunque no haya deseos de micción; a veces la maniobra de Credé es de utilidad. Puede utilizarse el betanecol,

y en caso necesario antibioticoterapia, para prevención de infección de vías urinarias.

- En el caso de disfunción eréctil los instrumentos mecánicos pueden ser de utilidad; la administración de medicamentos que mejoran la erección, como el sildenafil, el vardenafil o el tadalafil, son de empleo restringido y deben utilizarse bajo estricta vigilancia médica.³⁵ El apoyo psicológico es de gran utilidad. En la mujer los lubricantes tópicos o el uso de estrógenos tópicos pueden tener beneficios.

Gastroparesia diabética

- Son útiles la domperidona, la cisaprida y la metoclopramida. En el caso de diarrea por alteración en el colon se puede utilizar loperamida o antibióticos del tipo de la eritromicina y la tetraciclina.³² En casos de vómito incontrolable se puede llegar a la gastrostomía.
- La dieta fraccionada y frecuente en pocas cantidades puede mejorar. En el caso de constipación, las dietas altas en fibra y los laxantes osmóticos pueden ser de utilidad.
- En caso de dolor abdominal intenso pueden emplearse los antidepresivos tricíclicos.

Alteraciones cardiovasculares

- Se ha utilizado atenolol, metoprolol.
- Se han intentado también inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- Para la hipotensión ortostática o postural se deben evitar factores desencadenantes, como hipovolemia, anemia, reposo en cama prolongado y alcohol. Se ha utilizado clonidina y hay reporte de casos de mejoría con octreótide. No se debe restringir la sal y se debe elevar la cabecera de la cama por la noche.

Alteraciones pupilares

- Evitar hacer actividades nocturnas, como el manejar.

Sistema sudomotor

- Emolientes y lubricantes de piel.

Medidas de prevención

- En las visitas médicas debe realizarse el interrogatorio y la exploración enfocados a cualquier manifestación de neuropatía autonómica.

Sugerencias emitidas por asociaciones de diabetes

La *American Diabetes Association* (ADA) emite anualmente las recomendaciones para este padecimiento, que son aplicables a la población de México, y son las siguientes:²⁸

- Todos los pacientes deben ser evaluados para polineuropatía simétrica distal en el momento del diagnóstico y por lo menos una revisión cada año.
- Las pruebas electrofisiológicas se necesitan ocasionalmente, excepto cuando las manifestaciones clínicas sean atípicas.
- La evaluación de signos y síntomas de neuropatía autonómica cardiovascular se debe realizar en el momento del diagnóstico en el diabético tipo 2 y en el tipo 1, y cada cinco años después del diagnóstico.
- El tratamiento farmacológico para síntomas específicos de polineuropatía diabética y autonómica se recomienda para mejorar la calidad de vida del paciente.
- Debe realizarse la evaluación clínica integral del paciente en el inicio del diagnóstico de diabetes mellitus, y anualmente determinar la sensibilidad, la percepción de vibración con diapason y la presión con monofilamento. Se debe hacer una revisión adecuada de los miembros inferiores para detectar cualquier complicación.

El aspecto más importante debe ser que el paciente se encuentre lo mejor controlado desde el punto de vista metabólico con los estándares propuestos por la ADA, que consideran la glucemia, la hemoglobina glucosilada, el perfil de lípidos y la tensión arterial. Es necesario que el paciente se encuentre en su peso ideal o lo más cercano al mismo.

CONCLUSIONES

La neuropatía diabética es una complicación frecuente de la diabetes mellitus; los mecanismos en su fisiopatología son múltiples, pero el elemento principal es la hiperglucemia; sus manifestaciones clínicas pueden ser mínimas o graves, con deterioro en la calidad de vida del enfermo.

El tratamiento dependerá de la intensidad de las manifestaciones clínicas, sobre todo en caso de dolor. Para hacer el diagnóstico se deben incluir al menos dos criterios clínicos y de gabinete. El elemento importante para el retardo en su presentación es el control metabólico estricto, que evitará asimismo la progresión de esta complicación.

REFERENCIAS

1. **Boulton A, Gries F, Jervell J:** Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998;15:508–514.
2. ADA: Diabetic complications. Diabetes 2001. *Vital Statistics*. 2001;6:43–85.
3. **Paisey R, Arredondo G, Villalobos A, Lozano O, Guevara L, Kelly S:** Association of differing dietary, metabolic, and clinical risk factors with microvascular complications of diabetes: a prevalence study of 503 Mexican type II diabetic subjects. II. *Diabetes Care* 1984;7:428–433.
4. **Pérez S, Frati M, Castañeda L, Baizabal J, Gómez R et al.:** Diagnóstico situacional de los pacientes diabéticos tipo 2 en el primer nivel de atención de una delegación del IMSS. *Rev Arg Endocr Metabol* 2000;37:111–112.
5. **Aliss J, Cervantes M, Ibarra A, González D:** Prevalencia de neuropatía periférica en diabetes mellitus. *Acta Médica Grupo Angeles* 2006;4:13–16.
6. **Tracy J, Dyck J:** The spectrum of diabetic neuropathies. *Phys Med Rehab Clin N Am* 2008; 19:1–26.
7. **Isomaa B, Henricsson M, Almgren P:** The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2001;44:1148–1154.
8. **Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton S et al.:** Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:341–350.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood–glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
10. **Uribarri J, Cai W, Sandu O, Peppas M, Goldberg T, Vlassara H:** Diet–derived advanced glycation end products are major contributors to the body’s AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1043:461–466.
11. **Cerami C, Founds H, Nicholl I et al.:** Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:13915–13920.
12. **Huebschmann A, Regensteiner J, Vlassara H, Reusch J:** Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care* 2006;29:1420–1432.
13. **Feldman E:** Oxidative stress and diabetic neuropathy: a new understanding of an old problem. *J Clin Invest* 2003;111:431–433.
14. **Bril V, Ono Y, Buchanan R:** Sural nerve sorbitol in patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 2003;27:1160–1163.
15. **Brownlee M:** The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615–1625.
16. **Kalani M:** The importance of endothelin–1 for microvascular dysfunction in diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1061–1068.
17. **Boulton JMA, Rayaz MA, Arezzo JC, Jay SM:** Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004;27:1458–1486.
18. **Pérez SP:** Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. En: Dorantes A, Martínez C, Guzmán A (eds) *Endocrinología clínica*. 3ª ed. México, El Manual Moderno, 2008:426–429.
19. **Boulton A, Malik R:** Diabetic neuropathy. *Med Clin N Am* 1998;82:909–929.
20. **Holland N, Crawford T, Hauer P, Cornblath D, Griffin J, McArthur J:** Small–fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. *Ann Neurol* 1998;44:47–59.
21. **Gérard S:** Diabetic neuropathy—a review: clinical aspects of diabetic neuropathy. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:331–340.

22. **Arechavaleta R:** Neuropatía diabética somática, fisiopatología y diagnóstico. En: *Avances en diabetes mellitus*. 1ª ed. México. Corporativo Intermédica, 1999.
23. **D'Arcy C, McGee S:** Clinical manifestations and diagnosis of carpal tunnel syndrome. *JAMA* 2000;283:3110–3117.
24. **Praful K:** Diabetic neuropathy: clinical features. *Semin Neurol* 2005;25:168–173.
25. **Arezzo J, Zotova E:** Electrophysiological measures of diabetic neuropathy: mechanism and meaning. *Neurosci Res Comm* 1997;1:13–22.
26. **Gérard S:** Diabetic neuropathy—a review. Diagnosis of diabetic neuropathy: nerve conduction studies. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:331–340.
27. **Anderson R, Freeland E, Clouse E, Lustman J:** The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1069–1078.
28. ADA: Executive summary: standards of medical care. *Diabetes Care* 2010;33;Suppl 1:S4–S61.
29. **Huizinga M, Peltier A:** Diabetic neuropathy: painful diabetic neuropathy: a management-centered review. *Clin Diabetes* 2007;25:6–15.
30. **Ziegler D:** Painful diabetic neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs? *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 2):S414–S419.
31. **Schie I, Müller U:** Prevalence of sexual disorders in a selection free diabetic population (JEVIN). *Diab Res Clin Pract* 1999;44:115–121.
32. **Barnett L, Vinik I:** Trastornos gastrointestinales. En: American Diabetes Association (eds): *Tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones*. 2ª ed. Alexandria, American Diabetes Association, 1994:267–273.
33. **Hernández P:** Neuropatía diabética visceral. En: Dorantes A, Martínez C, Guzmán A (eds.): *Endocrinología clínica*. 3ª ed. México, El Manual Moderno, 2008:429–434.
34. **Ariza A, Burgos G, Frati M:** Face immersion reflex for diagnosis of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Arch Med Res* 1995;26:227–231.
35. **Thethi T, Asafu A, Fonseca V:** Erectile dysfunction. *Clinical Diabetes* 2005;23:105–113.

Pie diabético

*Alejandro Correa Flores, Manuel J. Vadillo Buenfil,
Patricia Noemí Yáñez Moreno, Elba Téllez Olvera,
José Alfredo Álvarez*

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones vasculares que presenta el paciente diabético en su mayoría son prevenibles cuando se diagnostican y tratan de manera oportuna, y la educación en la prevención y autocuidado son imprescindibles.

El pie diabético es la complicación más devastadora por su cronicidad, recaídas, alto costo y, en muchos casos, amputación de la extremidad, que conlleva mal pronóstico para la extremidad contralateral en un lapso de tres a cinco años.

Es importante recalcar la valoración de los pies en todos los pacientes diabéticos, la cual se debe hacer en forma rutinaria una o dos veces al año, independientemente del tiempo de diagnóstico de la diabetes.

DEFINICIÓN Y OBJETIVOS

El pie diabético, según el Consenso internacional sobre pie diabético, es una infección, ulceración o destrucción de los tejidos profundos, relacionados con alteraciones neurológicas y distintos grados de enfermedad vascular periférica en las extremidades inferiores que afectan a pacientes con diabetes mellitus.

El objetivo principal es conocer la fisiopatología, la clasificación y el tratamiento, sin olvidar la prevención, con base en la identificación de la enfermedad de manera oportuna, en la evaluación inicial de los pies en todos los diabéticos,

independientemente del tiempo de diagnóstico, los factores de riesgo (deformidad ósea del pie y los ortijos, cambios de coloración, zonas de presión aumentada, hiperqueratosis, onicomiosis con uñas deformes, tipo de pisada etc.) para prevenir esta complicación. La educación debe ser reforzada en cada visita y se debe promover principalmente el autocuidado de los pies.

FISIOPATOLOGÍA

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas, caracterizado por hiperglucemia provocada por defectos de la insulina, en su secreción, acción o ambas.¹

En el estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) se demostró que, en gran parte, la fisiopatología de las complicaciones crónicas de la DM tienen un punto en común para el origen de la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía: la hiperglucemia.²

La hiperglucemia crónica de la DM se acompaña de daño, disfunción e insuficiencia de diversos órganos a largo plazo, en especial ojos, nervios, corazón, piel y vasos sanguíneos.³

Los mecanismos fisiopatológicos a partir de la hiperglucemia incluyen tres vías metabólicas, a través de las cuales llevan a través de los años a las complicaciones microvasculares crónicas de la diabetes:

Aumento de la actividad de la aldosa reductasa

La aldosa reductasa es una enzima que cataliza la reducción de hexosas, como la glucosa, a sorbitol. Está presente en ojos, riñones y nervios periféricos. En presencia de hiperglucemia, la aldosa reductasa transforma la glucosa en sorbitol, y este último se convierte en fructosa a través del sorbitol deshidrogenasa, produciéndose además fructosa, aumento de NADH (dinucleótido de nicotinamida adenina) y reducción de NADPH (nicotinamida–adenina–dinucleótido–fosfato). El sorbitol aumenta la presión osmótica intracelular y daña a los tejidos por edema celular.

En las fibras nerviosas además bloquea el cotransportador de Na⁺/mioinositol, haciendo disminuir el mioinositol y los fosfoinositósidos intracelulares, lo que causa una depleción de DAG (diacilglicerol). En los nervios la disminución del DAG frena la actividad de la ATPasa Na⁺/K⁺, causando mayor edema axonal.

El aumento de la fructosa causa fructosilación de las proteínas, un fenómeno muy similar a la glucosilación.

Por un lado, el consumo de NADPH favorece el estrés oxidativo al disminuir el cociente glutatión reducido/oxidado, y el estrés oxidativo acelera la glucosilación, y por otro lado, aumenta la actividad de la vía de las pentosas, activando a su vez a la proteína cinasa C.

El aumento del NADH favorece la síntesis de DAG en la retinopatía y en la nefropatía, pero no en la neuropatía. El aumento de DAG activa a la β 2-proteína cinasa C, la cual a su vez incrementa la producción de prostaglandinas E2.

Aumento del DAG y de la actividad de la β 2-proteína cinasa-C

Ocurre en la retinopatía y la nefropatía, pero no en la neuropatía. La hiperglucemia mediante la activación de la vía de las pentosas produce un aumento en la síntesis *de novo* de DAG, que estimula a la enzima proteína cinasa-C. Ésta a su vez activa a la fosfolipasa A2, aumentando así la producción de prostaglandina E2 y tromboxano A2, modificando drásticamente la permeabilidad endotelial y la respuesta a la angiotensina II en el músculo liso vascular.

Aceleración de la glucosilación no enzimática de proteínas

La glucosa se combina con los residuos amino de las proteínas, formando inicialmente una base de Schiff, la cual posteriormente se reordena, formando así el llamado producto de Amadori. Este demora horas o días en producirse, y la reacción inversa es muy lenta. En el curso de meses y años, el producto de Amadori se reordena para formar compuestos de cetoaldehído, que son mucho más estables e irreversibles, formándose así los productos de glucosilación avanzadas AGE, que son proteínas con alteraciones funcionales, entre las que destacan el cambio en la permeabilidad de las membranas basales y la pérdida de la elasticidad del colágeno.

Además, la autooxidación de la glucosa intracelular produce radicales libres oxidantes, y es capaz de acelerar más el proceso de glucosilación avanzada al transformar a la glucosa en un cetoaldehído.⁴

La activación de la aldosa reductasa y la glucosilación de proteínas produce edema axonal y disminución de la velocidad de conducción nerviosa. El edema también puede producir compresión de nervios que pasan por canales óseos inextensibles. La obstrucción de *vasa nervorum* por arteriosclerosis y engrosamiento de membrana basal, más la glucosilación de la mielina, condiciona desmielinización segmentaria por fagocitosis de la mielina por macrófagos. La glucosilación de la tubulina, con severo daño del transporte axonal, produce mayor daño en las fibras largas.

En general, las fibras mielinizadas gruesas (motoras, sensibilidad táctil y vibratoria) son más resistentes a la hiperglucemia y más susceptibles al daño por isquemia. Por otro lado, las fibras mielinizadas delgadas y las fibras no mielinizadas (sensaciones de dolor y calor) son más sensibles al daño por hiperglucemia y más resistentes a la isquemia. Es por esta razón que los diabéticos pueden perder la sensibilidad al dolor y al calor en los pies años antes de tener pérdida de sensibilidad vibratoria o táctil.

La neuropatía diabética sensitiva periférica es la complicación crónica de la DM, el principal factor precipitante que conduce a la ulceración en el pie diabético.⁵

De acuerdo a la Organización Mundial de Salud (OMS) y al Grupo internacional de trabajo en pie diabético (*Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF*), el pie diabético es definido como el pie de pacientes diabéticos con úlcera, infección y destrucción de tejidos profundos, asociado con anomalías neurológicas y varios grados de enfermedad vascular periférica en las extremidades inferiores.⁶

Los mecanismos fisiológicos y bioquímicos que regulan el funcionamiento coordinado de la circulación sanguínea y de la pared vascular se encuentran alterados en los vasos sanguíneos grandes y pequeños en la DM, incluyen anomalías hematológicas que podrían conducir a una deficiente oxigenación tisular, entre las que se encuentran:

Microangiopatía

Agregación eritrocitaria incrementada por aumento de la microviscosidad debido al incremento en el fibrinógeno y haptoglobina, que contribuyen en aumento de la viscosidad plasmática en 16%, incrementando así la resistencia al flujo sanguíneo. Hay también deformabilidad eritrocitaria disminuida, lo que contribuye a cambios microvasculares aliterativos perjudiciales para la perfusión tisular.

En periodos de concentración cambiante de glucosa sanguínea puede coexistir una deficiencia relativa de 2,3-DPG con niveles elevados de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Los niveles incrementados de HbA_{1c}, cuya afinidad por el oxígeno es mayor, disminuyen la entrega de éste a los tejidos. Por otro lado, los niveles de 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG) disminuidos no son capaces de disminuir la afinidad del oxígeno por los eritrocitos, impidiendo así la liberación de oxígeno a los tejidos. Todo esto condiciona hipoxia tisular. Se ha calculado que por cada 1% de reducción en la concentración de la HbA_{1c} hay 35% de reducción en la enfermedad microvascular diabética.

Se han encontrado en pacientes diabéticos niveles incrementados de glucoproteínas, lipoproteína(a), lipoproteína beta, ceruloplasmina, macroglobulina alfa 2, factores de coagulación V, VII, VIII, IX, X y XI, así como un aumento en el com-

plejo trombina–antitrombina (TAT) en el plasma, y niveles disminuidos de activador del plasminógeno con activación del sistema fibrinolítico, lo cual propicia la especulación de que un estado de hipercoagulabilidad podría estar implicado en la evolución de las complicaciones vasculares.³

Macroangiopatía

La enfermedad vascular de los grandes vasos puede deberse en parte a anomalías en los lípidos plasmáticos y a cambios en la composición y metabolismo de la pared vascular, debido a aterosclerosis acelerada secundaria a:

Productos finales de glucosilación avanzada (AGE): conducen a disfunción endotelial al interactuar con receptores de los macrófagos y las células endoteliales, e induciendo cambios que promueven sobreproducción de matriz y trombosis focal.

Disfunción endotelial: se caracteriza por niveles elevados de factor de von Willebrand, disminución de la síntesis de prostaciclina y de inhibidores del activador de plasminógeno, y disminución de la liberación de lipoproteína lipasa por las células endoteliales.

Aproximadamente 45 a 60% de todas las úlceras diabéticas son puramente neuropáticas, mientras que 45% tienen componentes neuropáticos e isquémicos. La neuropatía sensorial fue el componente causal más frecuente en la secuencia de ulceración.⁷

La deformidad del pie resultante de neuropatía periférica y autonómica, biomecanismos anormales, desórdenes congénitos o intervenciones quirúrgicas previas, puede favorecer la presencia de ulceración. La neuropatía motora resultante de atrofia de músculo crural anterior o músculos intrínsecos debilitan y pueden conducir a deformidades como caída del pie, dedos en martillo, pie equino, y callosidades metatarsianas prominentes en la región plantar.

Puede haber movilidad articular limitada, como consecuencia de la glucosilación no enzimática de proteínas de la colágena en estructuras capsulares y ligamentos.

La neuropatía autonómica puede comúnmente resultar en piel seca con grietas y fisuras, creando una puerta de entrada para microorganismos patógenos.

El trauma en presencia de neuropatía sensitiva periférica es un componente importante de ulceración, lo que puede incluir punción, quemaduras o presión focal en tejidos blandos.

La enfermedad vascular periférica raramente conduce directamente a ulceración. Sin embargo, una vez que la úlcera se ha desarrollado, la insuficiencia arterial resulta en curación prolongada y mayor riesgo de amputación. La enfermedad vascular periférica se encuentra presente en 8% de los pacientes diabéticos al momento del diagnóstico de DM, y en 45% a los 20 años.

El mecanismo de daño incluye el condicionado por la presión baja prolongada sobre prominencias óseas, como lo que ocurre con el trauma del calzado, debido a la pérdida de la sensación protectora y a la deformidad pedia concomitante; otro mecanismo de daño puede ser el estrés prolongado repetitivo y moderado, como el causado por las deformidades rígidas o los rangos de movilidad limitados. En cada uno de estos mecanismos de daño la neuropatía sensorial es el factor predisponente que permite la progresión hacia la ulceración.⁵

Los factores de riesgo para ulceración se pueden resumir en:

- Neuropatía periférica sensitiva motora.
- Deformidades estructurales del pie.
- Trauma y uso de zapatos inapropiados.
- Callosidades.
- Historia de úlceras o amputación previa.
- Presión elevada prolongada.
- Movilidad articular limitada.
- Hiperglucemia no controlada.
- Duración de la diabetes.
- Ceguera o alteración visual.
- Enfermedad renal crónica.
- Edad avanzada.
- Tabaquismo.

El pie diabético puede también infectarse, siendo esta la causa más común de infección de tejidos blandos en los pacientes diabéticos.⁸

Se define como pie diabético infectado como cualquier infección inframaleolar en una persona con DM; e incluye paroniquia, celulitis, miositis, abscesos, fascitis necrosante, artritis séptica, tendinitis, y osteomielitis. La lesión clásica más común es el mal perforante plantar, que resulta de una compleja amalgama de factores de riesgo, siendo la neuropatía la que juega un papel central, con alteraciones sensitivas, motoras y autonómicas que conducen a la ulceración debido a trauma o excesiva presión en un pie deformado que perdió la sensación protectora.⁹

Los factores de riesgo propuestos son:

- Neuropatía motora periférica: la anatomía pedia anormal conduce a exceso de presión, formación de callos y úlceras.
- Neuropatía periférica sensitiva: ausencia de sensación protectora que conduce a no atender daños menores causados por exceso de presión o daño mecánico o térmico.
- Neuropatía autonómica periférica: transpiración deficiente que conduce a piel seca y agrietada.

- Deformidades neuroosteoartropáticas (enfermedad de Charcot o movilidad articular limitada): conducen a exceso de presión, especialmente en el área medio plantar.
- Insuficiencia vascular (arterial): alteración de viabilidad tisular, curación de heridas, disposición de antibióticos, y llegada de neutrófilos.⁹
- Hiperglucemia otros trastornos metabólicos: alteración de la función inmunitaria (especialmente neutrófilos), exceso de entrecruzamiento de colágena.
- Muchos aspectos de la inmunidad se encuentran alterados en pacientes diabéticos; la función de leucocitos polimorfonucleares está deprimida, particularmente en presencia de acidosis, pero puede haber alteración en la adherencia de leucocitos, quimiotaxis, fagocitosis y sistemas antioxidantes en presencia de hiperglucemia moderada. La inmunidad celular se encuentra alterada con cifras de glucosa mayor o iguales a 180 mg/dL, en tanto que la inmunidad humoral se altera con cifras de glucosa mayores o iguales a 300 mg/dL.⁸
- Discapacidades del paciente: reducción de la visión, movilidad limitada y amputación(es) previa(s).
- Comportamientos mal adaptados de los pacientes: inadecuada adherencia a las medidas de precaución, inspección, higiene de los pies. Pobre seguimiento de los cuidados médicos, actividades inapropiadas, exceso de peso, calzado inadecuado.
- Fallas en el sistema de salud: inadecuada educación al paciente, inadecuado control glucémico, inadecuado cuidado de los pies⁹ (figura 10–1).

Epidemiología

Se estima que de los paciente que presentan DM 15% desarrollarán úlceras en los pies, siendo ésta una de las causas más frecuentes de hospitalización en estos pacientes.¹⁰

La incidencia anual de úlceras en los pies de los pacientes con DM es de 2.5 a 10.7%, con una incidencia anual de amputación de 0.25 a 1.8% por ese problema reportada en países de Europa;² en países americanos se reporta una incidencia anual de 2% de los pacientes con DM, y entre 5 y 7.5% de pacientes con DM más neuropatía periférica.¹⁰

En personas que presentan úlceras por pie diabético la tasa acumulativa a cinco años de recurrencia de úlceras es de 66%, y para la amputación es de 12%.¹¹

La prevalencia de complicaciones a nivel de pies se eleva hasta 250% en pacientes con DM en tratamiento sustitutivo de la función renal (diálisis), en comparación con los pacientes diabéticos que no presentan enfermedad renal crónica.¹²

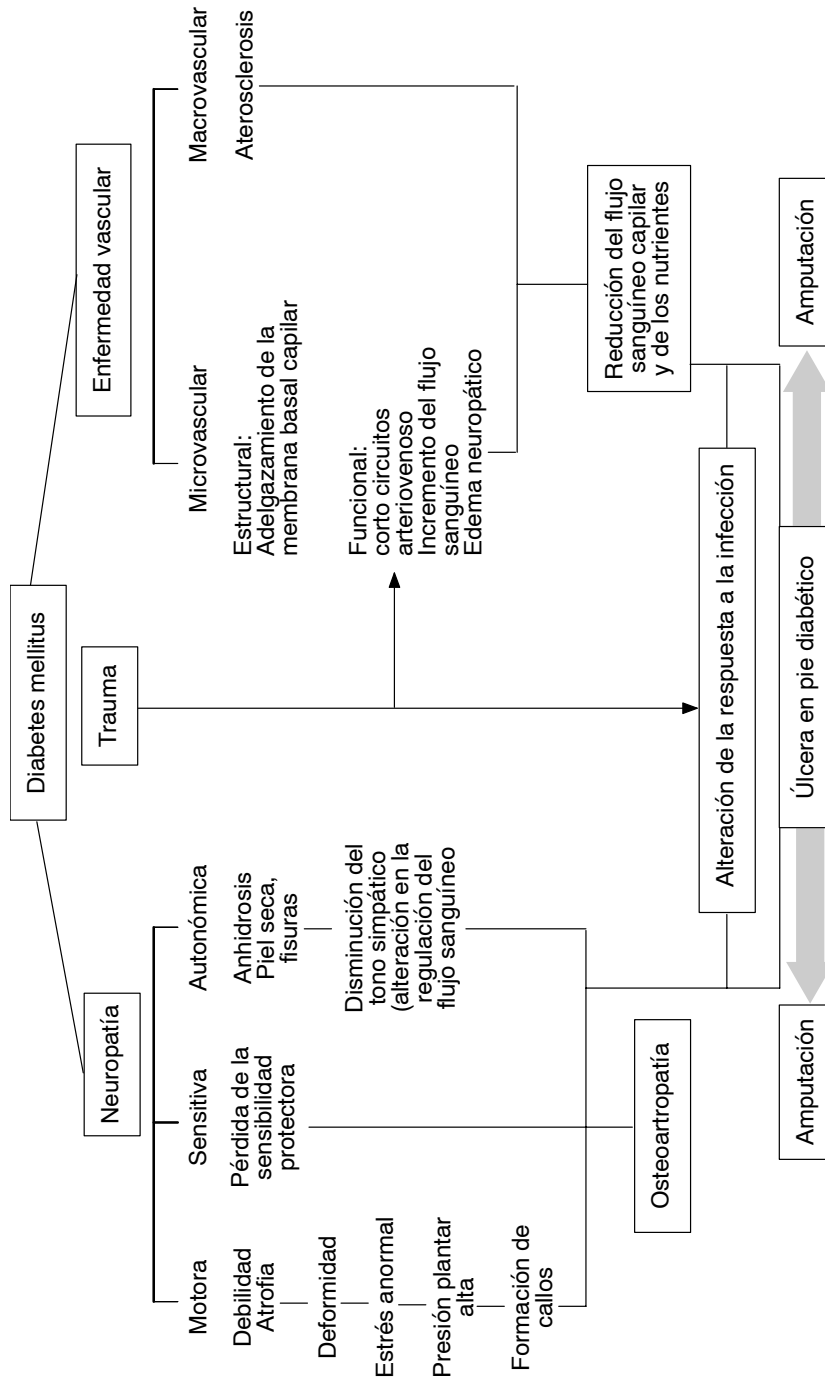


Figura 10-1. Factores contribuyentes en la patogénesis de la úlcera.

El 85% del total de las amputaciones de miembros inferiores de los pacientes con DM tienen como antecedente haber presentado algún grado de pie diabético.¹⁰

En México se estima que 90% de las amputaciones no traumáticas se deben a pie diabético.¹³

La mortalidad en personas con pie diabético es de 12.1% al año, comparada con 5.1% de las personas con DM sin pie diabético.¹⁴

Clasificación de pie diabético

Existen muchas clasificaciones de pie diabético, y todas tratan de establecer el grado de gravedad, utilizando parámetros de medición como isquemia, presencia o no de infección, grado de afección en cuanto a profundidad de herida, presencia de neuropatía, y tamaño de la herida, entre otras características. Estas clasificaciones también se utilizan con fines de investigación; entre éstas pueden mencionarse la clasificación de Texas, la clasificación de Wagner, el sistema de Simbad, y otras clasificaciones europeas. A continuación se muestra la clasificación de Wagner, la cual se considera la más sencilla y con mayor aplicación en la práctica clínica diaria, por el establecimiento del grado de afección con base en el aspecto clínico del pie diabético como tal (cuadro 10–1, figuras 10–2 a 10–5).

Diagnóstico y tratamiento del pie diabético

El riesgo de una persona portadora de DM tipo 2 a desarrollar como complicación pie diabético en general es de 15 a 25%, con una incidencia anual de alrededor de 2%, y cabe mencionar que más de 50% de los pacientes adultos mayores reunirán uno o más factores de riesgo para desarrollar ulceración, y a lo largo de la vida desarrollarán úlcera hasta en 85%.

Las causas más comunes que interactúan para dar como resultado la ulceración son neuropatía, deformidad articular y trauma,^{1,2} por lo que es importante enfatizar que la neuropatía periférica coexistirá en 45 a 60% de los pacientes con úlcera

Cuadro 10–1. Clasificación de pie diabético de Wagner

Grado 0	Celulitis
Grado 1	Úlcera superficial
Grado 2	Úlcera profunda (compromiso de tendones)
Grado 3	Absceso profundo, osteomielitis (compromiso de hueso)
Grado 4	Gangrena localizada
Grado 5	Gangrena del pie



Figura 10–2. Úlcera plantar en paciente con diabetes mellitus situada en zona de presión, corresponde al grado 1 de la clasificación de Wagner.

de pie diabético, mientras que 15 a 20% tendrán un componente mixto (neurológico y vascular).³

También se deberán tener en cuenta diferentes factores asociados a un mayor riesgo para desarrollar esta complicación, como niveles de microalbuminuria, niveles de HbA_{1c}, de apolipoproteína B, y también se han mencionado en algunos estudios los niveles de homocisteína.⁴



Figura 10–3. Úlcera neuropática en paciente con diabetes en posición típica bajo la cabeza del segundo metatarsiano y rodeado de hiperqueratosis (callo). Corresponde a un grado 2 de la clasificación de Wagner.



Figura 10–4. Úlcera plantar profunda en paciente con diabetes. Correspondiente al grado 3 de la clasificación de Wagner.¹⁵

Todos los pacientes portadores de diabetes deberán examinarse al menos una vez al año, y aquellos con factores de riesgo mayores cada uno a seis meses.

La identificación de riesgos se establece conforme a la evaluación, de acuerdo a la identificación de:



Figura 10–5. Gangrena digital en paciente con diabetes. Corresponde al grado 4 de la clasificación de Wagner.¹¹

Cuadro 10–2.

Antecedente	Úlcera previa/amputación, educación previa sobre cuidados de pie diabético, pobre acceso a servicio de salud
Neuropatía	Síntomas, dolor, disestesias especialmente de manera nocturna
Estado vascular	Claudicación, dolor, pulsos pediales
Piel	Color, temperatura, edema
Huesos/articulaciones	Deformidades con huesos prominentes sobre las articulaciones

- Neuropatía sensorial o deformidades articulares, o signos de isquemia periférica o úlceras previas.
- Neuropatía periférica sensitiva *per se*.
- Neuropatía no sensitiva (periférica motora, autonómica)⁵ (cuadro 10–2).

Los puntos clave a considerar en pacientes de alto riesgo son:

- Inspección diaria del pie.
- Lavado diario con secado cuidadoso, en especial entre los dedos.
- Agua a temperatura bajo 37 °C.
- No utilizar calentador de pies.
- Evitar caminar descalzo o usar calzado sin calcetines.
- No usar químicos para retiro de callosidades (el retiro será realizado por profesional médico).
- No usar zapatos apretados o de bordes duros.
- Las cremas lubricantes o aceites se evitarán entre los dedos.
- Cambio de calcetines diario.
- Corte de uñas recto.⁵

Con respecto a la revisión se recomienda sea sistemática y ordenada, con el objeto de poder especificar si se trata de un pie diabético en riesgo, neuropático, isquémico, neuroisquémico o infectado, lo que permitirá realizar un abordaje diagnóstico terapéutico oportuno y eficaz.

Los puntos clave sobre la evaluación son la inspección dermatológica exhaustiva con respecto a coloración, temperatura, alineación musculoesquelética, neurológica, evaluando sensibilidad, si hay disestesia, parestesia, hiperestesia, alodinia, debilidad muscular, limitaciones en la movilidad articular (alteraciones propias de la afectación sensitivo–motora), así como hiperhidrosis o anhidrosis, y evaluación vascular.²

De manera específica la percepción de la presión será evaluada con monofilamento de Semmes–Weinstein de 10 g, sin que el paciente observe a la persona que lo realiza, y presionando con el filamento durante 1 a 1.5 seg, hasta que éste

Cuadro 10-3.

Prueba	Sensibilidad	Especificidad
Monofilamento > 1/8	86%	58%
Monofilamento > 2/8	77%	63%
Monofilamento > 4/8	65%	71%

se doble ligeramente. Su sensibilidad en la detección de enfermos con neuropatía sensitiva será de acuerdo a los puntos de insensibilidad,¹ detectada de acuerdo a como se muestra en el cuadro 10-3.

La percepción de vibración se determinará con diapasón de 128 Hz sobre la epífisis distal del primer metatarsiano. Es predictiva de riesgo de ulceración, con una sensibilidad de 80% y especificidad de 60%.

La discriminación táctil se realizará mediante un pinchazo en el dorso del pie, la sensación táctil y térmica con un algodón en el dorso de pie, y la discriminación entre frío y caliente, respectivamente.

También es importante la exploración del reflejo aquileo. Su negatividad o asimetría son indicadores de alteración de la sensibilidad propioceptiva. No obstante, ambos signos pueden ser positivos aun en ausencia de neuropatía a partir de los 60 años de edad.^{3,5}

En cuanto a los estudios electrofisiológicos, no se recomiendan como estudio sistemático en pacientes con sospecha de neuropatía diabética, a menos que tengan úlceras diabéticas de evolución tórpida para realizar diagnóstico diferencial o protocolos de investigación. El patrón más prevalente en la neuropatía diabética es la disminución de la amplitud del potencial sensitivo, que es variable en función del periodo evolutivo de la DM. Puede haber sólo discreto enlentecimiento en las velocidades de conducción motoras y sensitivas, o puede ser absolutamente normal en caso de neuropatía sensitiva simétrica de pequeñas fibras.³

En la exploración vascular se debe valorar la presencia o ausencia palpatoria de los pulsos tibiales, poplíteo y femoral, soplos en la arteria femoral común y la aorta abdominal, temperatura y coloración en la cara dorsal y plantar de los pies, cianosis, palidez, hiperemia, etc., valorando su simetría a la palpación, y el intervalo de repleción capilar y venosa.

La relación entre la presión arterial maleolar y la presión arterial en el brazo se conoce como índice tobillo-brazo o índice de Yao. Este índice es un buen indicador del grado de isquemia de la extremidad. Sin embargo, entre 5 y 10% de los pacientes con diabetes tienen calcificación de la media arterial o esclerosis de Mönckeberg. Esta circunstancia da lugar a valores falsamente elevados, debido a la falta de compresibilidad de los vasos en las zonas afectadas. Un índice tobillo-brazo cercano a 1 (> 0.90) se considera normal, y un valor < 0.50 indica enfermedad arterial aguda.

Cuadro 10–4.

Exploración hemodinámica	En la isquemia crónica
Doppler bidireccional	Índices tensionales
Velocimetría	
Prueba de esfuerzo	Morfología vascular
Eco–Doppler modo B	
Curvas de velocimetría	
Pletismografía	Curvas de volumen de pulso
Test de bloqueo simpático	
Oximetría	Tensión transcutánea O ₂ /CO ₂
Capilaroscopia	Morfología y dinámica capilar
Láser–Doppler	Circulación cutánea

- 0.90 a 0.70: leve.
- 0.69 a 0.40: moderada.
- < 0.40: grave.

El diagnóstico de enfermedad arterial periférica mediante el índice tobillo–brazo en individuos con diabetes está indicado en todos los casos a partir de los 50 años de edad, además de los más jóvenes con otros factores de riesgo cardiovascular. Si la exploración es normal se aconseja repetirla cada cinco años. También existen los índices tensionales y la velocimetría, los cuales se muestran en el cuadro 10–4.

Ahora bien, enfocando de manera específica los procesos infecciosos, los más frecuentes en el pie diabético son: paroniquia, celulitis, miositis, abscesos, úlceras infectadas, fascitis necrosante, artritis séptica, tendinitis, osteomielitis y sepsis, siendo más frecuente la úlcera infectada, por lo que es de vital importancia identificarla de manera precoz, recomendándose posteriormente a la evaluación clínica la toma de estudios bacteriológicos, siendo única indicación la confirmación clínica de infección (de acuerdo al consenso internacional de clasificación de infecciones de pie diabético). Sin embargo, no se ha llegado a un consenso sobre la mejor técnica para aislamiento microbiológico. Hasta ahora lo recomendado es tomar la muestra de la herida previamente preparada con debridación con escalpelo y limpieza bajo solución fisiológica, llevando de inmediato la muestra a cultivo en medio estéril incubado a 37 °C bajo condiciones anaeróbicas si la herida es en tejido profundo, y en caso de que la muestra tenga resultado desfavorable (negativo) o el paciente curse con sepsis se repetirá la muestra.⁶

De igual manera se han desarrollado métodos innovadores, como la termografía, que especifican el incremento de temperatura como indicador de inflamación.⁷

De manera complementaria se realizaran estudios radiográficos anteroposterior, lateral y oblicuos para detectar datos de osteomielitis, osteólisis, fracturas,

subluxaciones o luxaciones, artropatías, calcificaciones arteriales, aumento de volumen de partes blandas, gas, cuerpos extraños, y alteraciones estructurales.

Posterior a una estrategia coherente sobre la evaluación del pie diabético, es primordial también iniciar un adecuado tratamiento, para ello, como se mencionó previamente, es imprescindible el aislamiento del agente causal.

Los microorganismos más frecuentes son bacterias aerobias grampositivas, siendo más común la *S. aureus*; las bacterias aerobias gramnegativas, en esencia *Enterobacteriaceae*, son generalmente detectados en infecciones crónicas o previamente tratadas. La *P. aeruginosa* es frecuentemente aislada tras una larga estancia hospitalaria o cuando la herida se trata bajo condiciones húmedas. Las bacterias anaerobias estrictas frecuentemente se asocian a las aerobias, y además no hay que olvidar la ecología de bacterias multirresistentes. En el cuadro 10-5 se muestra la correlación clinicobacteriológica entre los diferentes tipos de heridas y los agentes causales.⁷

El tratamiento requiere un manejo multidisciplinario. Existen muchos argumentos sobre el control glucémico dentro de lo más cercano posible a la normalidad, y hay la posibilidad de iniciar tratamiento con insulina para garantizar este control.

Otras medidas importantes son garantizar estrictamente la descarga de la herida, una adecuada debridación para retirar tejido necrótico desvitalizado e infectado, no pasando por alto que en presencia de alteración vascular ésta se efectuará durante o después de una revascularización.

Otras medidas benéficas son la aplicación de vacuna antitetánica.

Cuadro 10-5.

Herida superficial reciente sin antibioticoterapia	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> hemolítico
Herida crónica < 1 mes con previo tratamiento antibiótico	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> hemolítico, <i>Enterobacteriaceae</i>
Herida tratada con cefalosporina con evolución desfavorable	<i>Enterococcus</i>
Lesión macerada	<i>Pseudomonas</i> spp. (en combinación con otros microorganismos)
Herida persistente (úlceras ≥ 6 meses) en tratamiento con antibiótico de amplio espectro	Múltiples patógenos: cocos grampositivos aeróbicos (<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> hemolítico, <i>Staphylococcus</i> coagulasa negativos, <i>Enterococcus</i> spp.), <i>Corynebacterium</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., bacilos y hongos gramnegativos no fermentadores
Necrosis, gangrena, olor fétido	Cocos grampositivos aeróbicos, <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., bacilos gramnegativos no fermentadores, anaerobios

Cuadro 10–6.

Tipo de infección (sin osteomielitis)	Patógeno	Terapia
Infección reciente menos de un mes, herida superficial	<i>S. pyogenes</i> , MSSA, MRSA	Cloxacilina o cefalexina o amoxicilina con clavulanato o clindamicina
Celulitis extensa	MSSA, <i>S. pyogenes</i> , MRSA	Oxacilina, aminoglucósidos o vancomicina o linezolid o teicoplanina
Lesión profunda o crónica con o sin sepsis	MSSA, <i>S. pyogenes</i> , GNB, anaerobio, MRSA	Amoxicilina más clavulanato, aminoglucósidos + vancomicina o linezolid o teicoplanina
Sepsis severa	MSSA, <i>S. pyogenes</i> , GNB, anaerobio	Piperacilina + tazobactam o ticarcilina + clavulanato + aminoglucósido
Choque séptico	MRSA, GNB, anaerobio	Imipenem o ertapenem + vancomicina o linezolid o teicoplanina + aminoglucósido

MSSA: *Staphylococcus aureus* sensible a metilicina; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina; GNB: bacilos gramnegativos.

Con respecto a medidas alternas, como el oxígeno hiperbárico, no se recomienda para el manejo de pie diabético, únicamente se considerará para enfermedad arterial grave (isquemia crítica) en la que no es adecuada la revascularización.

Una vez que la infección ha sido confirmada clínicamente y se ha obtenido muestra de espécimen para cultivos, se iniciará de manera empírica la terapia con antibióticos, considerando el riesgo hacia un curso desfavorable, especialmente en los grados de infección 3 y 4, tomando en cuenta los gérmenes más comunes. Se muestra en el cuadro 10–6 el antibiótico sugerido de acuerdo al tipo de infección y el patógeno causal.

En una evolución favorable se continuará con el tratamiento indicado; en caso de evolución tórpida se modificará con base en el antibiograma. Los criterios de hospitalización se basarán de acuerdo a la evaluación siguiente:

Infección severa; cumplimiento pobre de los pacientes, con amenaza de la extremidad; herida grave, con sospecha de osteomielitis; curso de la herida rápidamente progresiva con trastornos metabólicos, isquemia grave o gangrena; necesidad de antibiótico parenteral o necesidad de procedimiento quirúrgico.

Con respecto a la revascularización, se realizará con dos objetivos: garantizar la salvación de una extremidad comprometida por isquemia severa, y para permitir la cicatrización de las heridas.

Otro apartado importante en el pie diabético es la osteomielitis, presente en 30 a 80% de los casos, dependiendo de la gravedad de la infección.

Puede consistir en osteomielitis aisladas, especialmente de los dedos y el calcáneo. En los huesos o infección de la articulación en general se produce por dise-

minación contigua de una herida en la piel, mientras que la vía hematogena es el origen común de la osteomielitis y se debe sospechar en los casos de resistencia al tratamiento, infección recurrente de una úlcera, especialmente cuando se localiza sobre una prominencia ósea, evolución desfavorable o lesión persistente a pesar de un suministro arterial óptimo y bajo tratamiento.⁷

Tomando en cuenta esta complicación aguda como sospecha diagnóstica, no se debe pasar por alto que para su evaluación puede no mostrar ninguna alteración radiográfica, incluso a los 14 días de su inicio, así que al tener clínica compatible de la misma será recomendable realizar estudios centelleográficos de imagen, como gammagrama con tecnecio 99 metileno-difosfonato (Tc-99 MPD), en donde la osteomielitis, la artritis y la artropatía neuropática muestran aumento de la captación del radiofármaco, y para mejorar la sensibilidad se recomienda el estudio gammagráfico de imagen con tecnecio hexametil propileno amina (Tc-HMPAO) o con indio 111 o citrato de galio 67, ya que el indio, al unirse a leucocitos polimorfonucleares, es más específico en infecciones agudas que el Tc 99MDP.

En infecciones crónicas el indio 111 combinado con Tc-99MDP es el más específico para diagnóstico de osteomielitis, ya que el Tc localiza la inflamación y el indio el hueso infectado, con una sensibilidad de 100% y una especificidad de 89%; la ventaja del Tc MHPAO es que pueden obtenerse imágenes a las cuatro horas.³

El ultrasonido también constituye un auxiliar diagnóstico, particularmente en abscesos en tejidos blandos y osteomielitis, con sensibilidad y especificidad superiores a los estudios radiográficos simples de las extremidades.³

La terapia antibiótica para osteomielitis se expresa en el cuadro 10-7.

Existe amplia información sobre el manejo de pie diabético, que especifica ampliamente la prevención de este padecimiento con un adecuado control glucémico como pilar terapéutico antes de llegar a presentar esta complicación, que puede ocasionar la pérdida de la extremidad y un deterioro en la calidad de vida del paciente.

La clave del cuidado de las heridas en la úlcera de pie diabético requerirá siempre un adecuado control de la infección con la debridación y el manejo antibiótico correspondiente, así como reposo absoluto de la extremidad afectada, además de restaurar la circulación al área cuando sea necesario.

La terapia coadyuvante, la cual es amplia considerando la bioingeniería genética, puede utilizarse, como los factores de crecimiento con aplicación local, la crema si cicatriza la herida, el oxígeno hiperbárico, los equivalentes de piel para el pie diabético, y el láser galio, entre otros, aunque quizá sólo con un nivel de evidencia bajo; hay que recordar que es terapia coadyuvante y todo dependerá de la presentación y las comorbilidades asociadas de cada paciente.

Cuadro 10-7.

<i>S. aureus</i> sensible a metililina	<i>S. aureus</i> metililina resistente	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Enterobacteriaceae</i>
Metililina	Vancomicina	Amoxicilina	Cefotaxima
Oxacilina	+ gentamicina o	+ clavulanato	ofloxacino o
+ gentamicina	+ rifampicina o	+rifampicina	ciprofloxacina
	+ fosfomicina		
u ofloxacino	Rifampicina	Clindamicina	
+ rifampicina	+ ácido fusídico	+ rifampicina	
u ofloxacino	TMP/SMX	Vancomicina	
+ ácido fusídico	+ rifampicina	+ rifampicina	
o rifampicina	Teicoplanina	Teicoplanina	
+ ácido fusídico	+ rifampicina	+ rifampicina	
o clindamicina			
+ rifampicina			
TMP/SMX			
+ rifampicina			

CONCLUSIONES

Cuando se dice que el pie diabético “tiene una base etiopatogénica neuropática” se hace referencia a que la causa primaria que hace que se llegue a padecer un pie diabético está en el daño progresivo que la diabetes produce sobre los nervios, lo que se conoce como neuropatía. Los nervios están encargados de informar sobre los diferentes estímulos (nervios sensitivos) y de controlar a los músculos (nervios efectores). En los diabéticos la afectación de los nervios hace que se pierda la sensibilidad, especialmente la sensibilidad dolorosa y térmica, y que los músculos se atrofien, favoreciendo la aparición de deformidades en el pie, ya que los músculos se insertan en los huesos, los movilizan y dan estabilidad a la estructura ósea.

El hecho de que una persona pierda la sensibilidad en el pie implica que si se produce una herida, un roce excesivo, una mayor presión de un punto determinado o una exposición excesiva a fuentes de calor o frío, no los sienta. Ya que el dolor es un mecanismo defensivo del organismo que incita a tomar medidas que protejan de factores agresivos, los diabéticos pueden sufrir heridas y no darse cuenta. Además, la pérdida de control muscular favorece la aparición de deformidades, y al mismo tiempo éstas pueden favorecer roces, cambios en la distribución de los apoyos del pie durante la marcha y predisponer a determinados puntos del pie a agresiones que, de no ser diagnosticadas oportunamente, pueden resultar fatales. El diagnóstico y tratamiento oportunos son importantes para disminuir la morbimortalidad en la población diabética por esta complicación grave. El

manejo del pie diabético debe enfocarse en la debridación del tejido necrótico, el lavado con agua y jabón, la antibioticoterapia, el reposo absoluto de la extremidad y el estricto control metabólico.

REFERENCIAS

1. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197.
2. Writing Team For The Diabetes Control And complications trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002;287:2563–2569.
3. **Arana Cornejo V, Méndez JD:** Fisiopatología de las complicaciones vasculares del pie diabético. *Gac Méd Méx* 2003;139(3):255–264.
4. **Brownlee M, Vlassara H, Cerami A:** Non enzymatic glucosilation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Int Med* 1984;101(4):527–537.
5. **Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM et al.:** Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline. *J Foot Ankle Surg* 2006;45(5):1–66.
6. International Working Group on the Diabetic Foot: *International consensus on the diabetic foot*. International Working Group on the Diabetic Foot. The Netherlands, 1999:20–96.
7. **Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, Del Águila M, Smith G et al.:** Causal pathways for incident lower–extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999;22:157–162.
8. **Nirmal J, Gregory M, Caputo MD, Weitekamp MR, Karchmer AW:** Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341(25):1906–1913.
9. **Benjamin A, Lipsky A, Berendt R, Deery HG et al.:** Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Guidelines for diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004;39:885–910.
10. **Boulton A, Kirsner R, Vileikyte L.** Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med* 2004;351:48–55.
11. **Hunt D:** Diabetes: foot ulcers and amputations. *BMJ Clin Evid* 2009;01:602
12. **Lavery L, Hunt N, La Fontaine J, Baxter C, Ndip A:** Diabetic foot prevention. *Diabetes Care* 2010;33:1460–1462.
13. **Cueva V, Mejía J, Luengas H, Salinas O:** Complicaciones del pie diabético. *Rev Med IMSS* 2003;41(2):97–104.
14. **Rathur H, Rajbhandari:** Prevention of diabetic foot ulcers: holy grail of foot clinics. *Int J Diab Metab* 2003,11:56–61.
15. **Tomas M, Patel M, Marwin S, Palestro C:** *The diabetic foot*. *Br J Radiol* 2000,73.443–450.
16. **Miranda Palma B, Sosenko JM, Bowker JH:** A comparison of the monofilament with other testing modalities for foot ulcer susceptibility. *Diabet Res Clin Pract* 2005;70:8–12.
17. **Boulton AJM, Armstrong DV, Stephen FA:** Comprehensive foot examination and risk assessment. *Diabetes Care* 2008;31:8.
18. **Castro G, Liceaga G, Arriola A:** Guía clínica basada en evidencia para el manejo del pie diabético. *Med Int Mex* 2009;25(6):481–526.
19. **González R, Pedro T, Real JT, Martínez–Herv S.** Plasma homocysteine levels are associated with ulceration of the foot in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:115–120.
20. **Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH:** Practical guidelines on the management and

- prevention of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(Suppl 1):S181–S187.
21. **Stahl JP, Chidiac C, Bernard L:** Management of diabetic foot infections. *Méd Malad Infect* 2007;37:14–25.
 22. **Roback K, Johansson RN, Starkhammar A:** Feasibility of a thermographic method for early detection of foot disorders in diabetes. *Diabetes Tech Ther* 2009;11:10.

Síndrome metabólico en pacientes con infarto del miocardio reciente sin diabetes mellitus conocida

Alejandro Sosa Caballero, David González Bárcena, Aquiles Valdespino Estrada, María de los Ángeles Tapia González, Lisndey Alamilla Lugo, Raúl Soto Licona

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (EC) es de las primeras causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. En la actualidad se considera al síndrome metabólico (SM) como un factor de riesgo independiente de EC. La presencia de este síndrome, también conocido como síndrome de resistencia a la insulina, influye no sólo en el aumento de la incidencia, sino también en la severidad y un peor pronóstico de la EC.

Por ello, es importante plantear estrategias de prevención primaria y secundaria con el fin de evitar o disminuir los efectos del SM. La EC supone un problema de salud pública de primer orden a nivel mundial, 16.7 millones de muertes se deben a este padecimiento. Cinco de las diez principales amenazas mundiales para la salud están asociadas con el desarrollo de EC, y la mayoría son componentes del SM: hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, hipercolesterolemia, obesidad y sobrepeso.¹

La cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en México por lo menos desde hace una década.

La prevalencia del infarto del miocardio en la ciudad de México es de 3.2% en hombres y de 1.4% en mujeres.^{2,3}

La razón de esta epidemia es la asociación de factores medioambientales y cambios en el estilo de vida, como el consumo de alimentos con alto aporte de calorías y la disminución de la actividad física.¹

Al SM se han relacionado alteraciones que favorecen el desarrollo de la cardiopatía isquémica y de la enfermedad vascular cerebral o periférica, como las alteraciones de la coagulación: elevación del plasminógeno, de la proteína C reactiva, del fibrinógeno, hipergregabilidad plaquetaria y disfunción endotelial; alteraciones del metabolismo de la glucosa hasta la diabetes mellitus tipo 2, y se ha establecido una fuerte asociación entre ésta y el riesgo de infarto del miocardio de cuatro a seis veces, por lo que se considera como un equivalente de cardiopatía isquémica; y las alteraciones de lípidos con dislipidemia aterogénica: elevación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL).⁴⁻⁶

Otras alteraciones asociadas al SM pero no a EC son: hígado graso, hiperuricemia, gota, ovario poliquístico, acantosis *nigricans* y neoplasias asociadas con obesidad.

Todas estas patologías asociadas a la EC o sólo al SM representan las primeras causas de mortalidad e incapacidad en nuestro país, generando un alto costo económico para las instituciones de salud, lo que hace muy importante prevenir la aparición de los componentes del síndrome metabólico y dar manejo oportuno a los mismos, con el fin de evitar sus manifestaciones más tardías.⁷

DEFINICIÓN Y OBJETIVOS

Existen varios criterios para establecer la presencia de SM, entre ellos los del Programa nacional de educación en colesterol (NCEP ATP III), la Organización mundial de la salud (OMS) y la Federación internacional de diabetes (IDF). En general, la mayoría de las definiciones respalda los siguientes criterios básicos: una medida de adiposidad abdominal, hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol HDL, hipertensión y evidencia del deterioro en el metabolismo de la glucosa.⁸

En el NCEP ATP III se deben cumplir con al menos tres de los siguientes criterios: circunferencia de cintura > 102 cm en hombres o > 88 cm en mujeres, triglicéridos \geq 150 mg/dL, colesterol de HDL: < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres, presión arterial \geq 130/85 mmHg, glucosa en ayuno \geq 100mg/dL.⁹

Los criterios del ATP III han sido los más difundidos y utilizados, por la facilidad de las determinaciones clínicas para establecer el diagnóstico de SM.

TEMA

El SM está estrechamente relacionado con un trastorno metabólico generalizado que se caracteriza por deterioro de la respuesta a la insulina de los tejidos periféri-

cos: el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo. Probablemente en individuos con predisposición genética a la insulinoresistencia los factores adquiridos (exceso de grasa corporal y sedentarismo) provocan la expresión clínica del SM.

La resistencia a la insulina es la inadecuada respuesta a la insulina debido a alteraciones en prerreceptor: alteración estructural de la molécula de insulina; destrucción de la insulina por anticuerpos y exceso de hormonas contrarreguladoras; receptor: disminución en el número de receptores; disminución en la afinidad a los receptores para la insulina; alteración molecular de los transportadores de glucosa; posreceptor: pérdida de la capacidad de autofosforilación; alteración en el sistema de la proteína G; mutación de genes codificadores del sustrato relacionado con insulina-1 y del fosfatidil inositol-3; defecto en los transportadores de glucosa y disminución en las enzimas fosfato deshidrogenasa y glucógeno sintetasa.

Uno de los primeros mecanismos de compensación a la resistencia a la insulina es la hiperinsulinemia, la cual se presenta con mayor amplitud e intensidad en la segunda fase de secreción, ya que se pierde la respuesta durante la primera. Este exceso de insulina condiciona un incremento en la gluconeogénesis hepática y muscular, e incremento de los ácidos grasos libres circulantes que se depositan en el tejido adiposo, favoreciendo el sobrepeso.¹⁰

La glucemia logra mantenerse normal en tanto la célula beta es capaz de abastecer la demanda de insulina, pero al perder la primera fase de secreción la tolerancia a la glucosa se presenta como la alteración inicial, y en forma evolutiva se altera la glucemia en ayuno y posteriormente se desarrollará diabetes mellitus tipo 2. La hiperglucemia por sí sola también condiciona alteración en la función de la célula beta, daño intracelular al alterar las señales del calcio iónico intracelular; incrementa la acción del diacilglicerol y por tanto de la proteína cinasa C, incrementando la secreción de bradicinina, peróxido de hidrogeno, leptina, trombina y endotelina, incrementando la permeabilidad vascular.¹⁰⁻¹⁵

La elevación de glucosa en el plasma puede inducir alteraciones en las proteínas y las lipoproteínas plasmáticas, produciendo así los llamados productos finales de glucosilación (AGE) que están implicados en el daño en el órgano diana y en el proceso de la aterogénesis.⁴

El tejido adiposo es un órgano que secreta una gran variedad de moléculas, conocidas como adiponectinas: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), leptina, adiponectinas y resistina.

Estas citocinas actúan en el cerebelo y en el mesencéfalo a través de señales que modulan el apetito, la función del páncreas y el músculo.

La falta de acción inhibitoria de la lipólisis sobre los adipocitos produce activación de la lipólisis de los triglicéridos y la liberación a la circulación periférica de ácidos grasos libres. Tanto la hiperinsulinemia como estos ácidos grasos libres

disminuyen la acción en el tejido adiposo de una enzima catalítica que es la lipoproteinlipasa, con lo que se produce un aumento de la producción de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Pero, además, esta lipasa impide la transferencia de ésteres de colesterol desde las partículas de VLDL a las de HDL, de tal forma que al disminuir la actividad de la lipasa se dificulta el transporte reverso de los ésteres de colesterol desde el tejido periférico hacia el hígado.

El fenotipo lipoproteínico en el síndrome metabólico incluye un aumento de los triglicéridos plasmáticos y una reducción de los valores de HDL. El colesterol unido a LDL no está marcadamente elevado. Sin embargo, se trata de partículas con propiedades bioquímicas diferentes, ya que son LDL pequeñas y densas con un bajo contenido en ésteres de colesterol y un alto poder iatrogénico. Por una parte, son tomadas por los macrófagos, que se convierten en células espumosas y, por otra, tienen una acción local inflamatoria. Ambas vías facilitan la formación de la placa de ateroma.

Las HDL, ricas en triglicéridos cedidos por las VLDL, presentan la hidrólisis de la lipasa hepática, pierden su poder antioxidante y antiinflamatorio y acortan su vida media, por lo que el HDL total desciende. Esta disminución supone un riesgo de enfermedad cardiovascular, independientemente de los valores de LDL y triglicéridos en sangre. Los valores bajos de HDL se pueden presentar de forma aislada o asociados a otros factores de riesgo, en cuyo caso el riesgo de enfermedad cardiovascular se incrementa de dos a tres veces con respecto al HDL bajo aislado.^{4,16-19}

La obesidad abdominal favorece la aparición de dislipidemia e hipertensión, así como la elevación de la glucemia en ayuno y de los valores posprandiales.

La insulinoresistencia y el hiperinsulinismo del SM pueden promover *per se* la hipertensión arterial, además del incremento en la angiotensina II, que es un potente vasoconstrictor y estimulante de la aldosterona, produciendo reabsorción de agua a nivel renal.

La prevalencia de hipertensión arterial entre los pacientes obesos es de 25 a 50%. Un tercio de los pacientes hipertensos tiene una relación T/G (triglicéridos/colesterol HDL en plasma) alta, circunstancia que condiciona un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Es posible que la presión arterial elevada en presencia de dislipidemia favorezca el aumento de la filtración de lipoproteínas pequeñas a través de los capilares, produciéndose así un aumento de la concentración de lipoproteínas aterogénicas en el tejido intersticial, lo que favorece el depósito de colesterol en la pared de las arterias y en los macrófagos.²⁰⁻²⁵

Últimamente se ha producido un especial interés por los PPARs o receptores de la activación de peroxisomas. Son receptores nucleares que se ligan y activan la transcripción de distintos genes reguladores.²⁶ Estos receptores se estimulan ante determinados pequeños componentes lipofílicos, como la testosterona, los estrógenos, el ácido retinoico, la hormona tiroidea, los ácidos biliares y la vitami-

na D, y actúan como factores de transcripción, controlando la expresión de genes específicos con un papel central en la regulación del almacenamiento y el catabolismo de las grasas de la dieta. Se ha demostrado que son el eslabón entre el síndrome metabólico y la aterosclerosis, y están expresados en todas las células involucradas en la aterogénesis: células endoteliales, células musculares lisas, macrófagos, linfocitos, etc.⁴ Favorecen la oxidación de las LDL y el decremento de las HDL por alteración del colesterol estertransferasa e incremento en la expresión del receptor B1(SBR1) de las células espumosas, lo que condiciona disminución en el transporte del colesterol al hígado para su depuración. En el posprandio se incrementan los niveles de ácidos grasos circulantes, los cuales se relacionan directamente con los niveles de ayuno de triglicéridos; éstos modulan la expresión genética de insulina, condicionando un defecto en la producción, fenómeno conocido como lipotoxicidad; además de favorecer incremento del factor VII de coagulación, lo que incrementa la trombosis. La concentración sérica de LDL es similar a la encontrada en la íntima y diez veces mayor que en otros tejidos conjuntivos. Las HDL disminuyen la aterosclerosis por su capacidad antioxidante, debido a la lipoproteína A-1 y la paraoxonasa (PON1), que inhiben la acción de las LDL oxidadas. Favorecen la vasodilatación al incrementar la producción de la prostaciclina PGI2 y de la endotelina1. Inhiben la migración de los linfocitos y monocitos al bloquear la acción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), con lo que disminuye la molécula de adhesión de células vasculares tipo 1, la molécula de adhesión intracelular tipo 1 y la E-selectina. Inhiben la síntesis de factor tisular procoagulante inducido por las LDL.²⁷⁻³⁰

La inflamación es una parte intrínseca de la patogenia de la aterosclerosis, la obesidad abdominal y las enfermedades cardiovasculares. La acumulación de células inflamatorias en la pared vascular, y de manera predominante en las llamadas placas vulnerables, sugiere que los sitios de mayor fragilidad en la pared vascular tienen la actividad inflamatoria más intensa. Las células inflamatorias, ya sea en la pared vascular o en la circulación, producen varias proteínas inflamatorias llamadas citocinas, que son centrales en la respuesta proinflamatoria de la pared vascular y la de la fase aguda sistémica, contribuyendo de manera muy importante en la EC asociada al SM.³¹

PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Los resultados de la tercera encuesta nacional estadounidense (NHANES III) arrojaron la alarmante prevalencia de 24%. Además, analizándose por grupos de edad, la prevalencia llegaba hasta 42% en las mujeres mayores de 60 años de edad. Una cohorte tan importante como la del estudio de Framingham, unida a

la del estudio San Antonio, obtuvo una prevalencia igual que la del NHANES III. Otro estudio relevante en la prevención cardiovascular, el *Women's Health Study*, además de una idéntica prevalencia obtuvo una excelente correlación entre la presencia de los componentes del SM y los valores de la proteína C reactiva.³²

En México la prevalencia estimada de acuerdo a los criterios del NCEP-ATP III en población adulta es de 26.6%, y en EUA la incidencia de SM en el estudio NHANES fue de 26.7%.

Múltiples estudios han establecido que el SM es un marcador importante del riesgo cardiovascular. En un estudio realizado en 4 483 pacientes se examinó la relación entre el SM y el riesgo cardiovascular de acuerdo a los criterios de la OMS (incluye microalbuminuria). Los pacientes que cubrieron el criterio de SM experimentaron un aumento de tres veces el riesgo de enfermedad arterial coronaria y accidente cerebrovascular. La mortalidad cardiovascular aumentó a 12% entre los pacientes con SM, comparado con 2.2% de pacientes que no cubrían la definición de la OMS; la microalbuminuria confirmó el mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, con un incremento de 2.8 de riesgo relativo.

En un estudio de cohorte de pacientes participantes en el estudio de corazón de Framingham se evaluó el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de enfermedad de la arteria coronaria en pacientes con el SM. En hombres el riesgo relativo de SM fue de 2.88 para enfermedad cardiovascular y de 2.54 para enfermedad arterial coronaria. Entre las mujeres el SM se asoció con un riesgo relativo de 2.25 para enfermedad cardiovascular y de 1.54 para enfermedad arterial coronaria.³³

En un estudio realizado por Zeller con pacientes hospitalizados en la unidad coronaria por infarto agudo del miocardio se encontró que de 633 pacientes 290 (46%) tenían SM, con base en los criterios del NCEP ATP III, siendo en la mayoría mujeres de la tercera edad, encontrando un índice elevado de mortalidad en las pacientes que tenían SM, comparado con las que no tenían criterios para SM.³⁴ Así, el síndrome metabólico ha surgido como un trastorno importante independiente, que coloca a los pacientes en un riesgo incrementado tanto de los eventos cardiovasculares como del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

Se realizó un estudio en los departamentos de endocrinología y cardiología del CMNR para establecer la relación del síndrome metabólico en pacientes con infarto del miocardio reciente sin conocerse con diabetes mellitus.

Se incluyó a pacientes con infarto de miocardio reciente que se desconocían diabéticos y sin criterios para el mismo en la glucemia de ayuno. Se les realizó historia clínica, cuestionarios de alimentación habitual, química sanguínea (glucosa, colesterol, LDC, HDL, triglicéridos, ácido úrico y fibrinógeno), curva de tolerancia bucal a la glucosa (CTOG) a tres horas con muestras a los minutos 0, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180, con determinaciones de glucosa e insulina. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS10.

RESULTADOS

Se estudió a 40 pacientes, 35 masculinos y 5 femeninos, con promedio de edad 59 ± 9 años. 52.5% tuvieron antecedentes en primera línea para diabetes mellitus, 42.5% para síndromes coronarios agudos y 40% para hipertensión arterial.

El 80% tuvieron vida sedentaria, y tabaquismo 67.5%; ingesta calórica de $2\,693 \pm 967$ kcal/día con 63% a base de carbohidratos, 27% de grasa y 10% de proteína.

El peso promedio fue de 27.7 ± 3.6 kg/m²; índice de cintura-cadera 0.98 en promedio y $28.7 \pm 5.4\%$ de grasa corporal por bioimpedancia eléctrica. Todos tuvieron dislipidemia, el promedio de colesterol total fue de 188.4 ± 54 mg/dL, y 32.5% tuvo hipercolesterolemia; LDL promedio 124 ± 49 mg/dL y 70% más de 100 mg/dL de LDL; HDL de 32 ± 7 mg/dL, 25% no tuvo cifras bajas de la misma; triglicéridos de 177 ± 67 mg/dL, 90% tuvo hipertrigliceridemia; el nivel de fibrinógeno fue 423 ± 142 mg/dL y el ácido úrico en 5.9 ± 1.1 mg/dL.

Glucemia de ayuno 75 ± 9.7 mg/dL con insulina basal de 11.5 ± 8.5 mUI/mL y HOMA basal 2.1 ± 1.6 . A los 120 min, glucosa de 160 ± 50 mg/dL, insulina 71 ± 53 mUI/mL. 23 tuvieron intolerancia a la glucosa, seis diabetes mellitus, diez resistencia a la insulina, cinco glucemia ≤ 60 mg/dL, y sólo cuatro no tuvieron alteración en el metabolismo de la glucosa. Todos los pacientes con HbA_{1c} $\geq 6\%$ tuvieron diabetes mellitus. 77.5% de los pacientes cumplieron con los criterios de la OMS para diagnóstico de síndrome metabólico.

FUNDAMENTOS PARA SU PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Como en cualquier enfermedad cardiovascular, la mejor forma de luchar contra el SM y sus consecuencias es con la prevención.

Si se debe a la expresión exagerada de una determinada dotación genética a causa de un estilo de vida inadecuado, el primer paso del tratamiento es adecuarlo. Para ello, los tres componentes fundamentales son la alimentación, el ejercicio y la conducta.

El primer paso esencial es la pérdida de peso. Esto ha demostrado numerosos efectos: reducción de la mortalidad, mejora del perfil lipídico, reducción de la presión arterial y de la masa del ventrículo izquierdo en la hipertensión, y reducción de los marcadores de inflamación en la DM2. Además, en pacientes con SM se ha demostrado que retarda la evolución a DM2. Los mismos efectos benéficos se han demostrado en pacientes obesos. Otro paso es la promoción del ejercicio, ya que también tiene múltiples efectos favorables en el SM, la obesidad y la DM2. Además de ayudar a bajar de peso y mantener la reducción, reduce todos los com-

ponentes del SM y la incidencia de EC. El tercer paso, y no menos importante, es insistir siempre en que debe evitarse el tabaquismo.

El SM puede condicionar la decisión de iniciar tratamiento farmacológico; la intensidad del tratamiento y el tipo de medicación elegida debe ser individualizada para los antihipertensivos, los hipolipemiantes, los medicamentos para la diabetes, etc., pero siempre insistiendo en que la base del tratamiento son la alimentación adecuada y el ejercicio, así como evitar el tabaquismo.³⁵

CONCLUSIONES

La asociación del síndrome metabólico es importante para la presencia de cardiopatía isquémica, aun en ausencia de diabetes mellitus conocida, y se debe considerar la búsqueda intencionada de los componentes del síndrome: sobrepeso, dislipidemia y las alteraciones en la CTOG, que de no investigarse pasarán desapercibidas hasta la presencia del síndrome coronario agudo.

REFERENCIAS

1. **Del Río Ligorit A:** Temas de actualidad en cardiología preventiva: el síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol* 2005;5 Supl:13A–23A.
2. Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico. *Med Int Méx* 2002;18:12–41.
3. **González CI, Stern MI, Braxton M et al.:** Myocardial infarction in a low-income area of Mexico City. Prevalence and clinical characteristics. *Arc Med Res* 1995;26:233–238.
4. **Grima Serrano A:** El síndrome metabólico como factor de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2005;5 Supl:16D–20D.
5. **Rusell R:** Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
6. **Lemieux I, Lamarche B, Couillard CH et al.:** Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs. LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men. *Arch Intern Med* 2001;161:1685–1692.
7. **Gaziano JM, Manson JE, Ridker PM:** *Primary and secondary prevention of coronary heart disease*. 6ª ed. Braunwald E, Zipes D, Libby P (eds). Philadelphia, Saunders, 2001.
8. **Cefalu WT, Cannon CP:** *Atlas de riesgo cardiometabólico*. 1ª ed. Informa Healthcare, 2009.
9. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol. *JAMA* 2001;285:2486–2497.
10. **Mahler R, Adler M:** Type 2 diabetes mellitus; update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;94:1167–1171.
11. **Hanefel M, Temelkova KT:** Postprandial and risk of atherosclerosis. *Diabetic Med* 1997; 14:S6–S11.
12. **Haller H:** Postprandial glucose and vascular disease. *Diabetic Med* 1997;14:S50–S56.

13. **Reaven G, Brand, Chen Y et al.:** Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. *Diabetes* 1993;42:1324–1332.
14. **Dinneen S:** The postprandial state: mechanisms of glucose intolerance. *Diabetic Med* 1997;14:S19–S24.
15. **Calles EJ, Cipolla M:** Diabetes and endothelial dysfunction; a clinical perspective. *Endocrine Rev* 2001;22:36.
16. **Harper CH, Jacobson TE:** New perspective on the management of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Arch Inter Med* 1999;159:1049–1057.
17. **Lewis GA, Carpentier AN et al.:** Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocrine Reviews* 2002; 23: 201–229.
18. **Castro GU, Godínez SE:** Obesidad. *Rev AMIM Supl* 2001.
19. **Lusting RO:** The neuroendocrinology of obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2000;30: 765–785.
20. *Consenso de obesidad.* Fundación Mexicana para la Salud, 2002.
21. **Beeper GA, Lip GR, O'Brien EO:** The pathophysiology of hypertension. *BMJ* 2001;322: 912–916.
22. **Thurmann PE, Kenedi PE, Schmidt AN, Harder SE, Reitbrock NO:** Influence of the angiotensin valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension *Circulation* 1998;98:2037–2042.
23. **González CI, Stern MI:** La obesidad es un factor de riesgo cardiovascular con gran prevalencia en México. Estudio para la población abierta. *Rev Invest Clin* 1993;45:13.
24. **Kuperstein RA, Hanly PA et al.:** The importance of age and obesity on the relation between diabetes and left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1957–1962.
25. **Wajchenberg B:** Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Rev* 2000;21:697.
26. **Barbier O, Pineda I, Duguay Y et al.:** Pleiotropic actions peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:717–726.
27. **Hanefeld MA, Wolfgang LE (eds.):** *The metabolic syndrome.* Gustav Fisher, Jena Stuttgart Lubeck, ULM, Germany, 1997.
28. **Cusi KE:** Rol de la resistencia a la insulina en la patogenia de la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. *Diabetes Care* 1999;Suppl:S8–S14.
29. **McFarlane S, Banerji M, Sowers J:** Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713–719.
30. **Gisberg HE:** Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:453–458.
31. **Takano M, Yasuda S, Otsuka Y, Morii I, Kawamura A et al.:** Impact of metabolic syndrome on the long-term survival of patients with acute myocardial infarction: potential association with C-reactive protein. *Circ J* 2008;72:415–419.
32. **Alexander CM, Landsman PB et al.:** NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210–1214.
33. **Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H:** Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;112:3066–3072.
34. **Zeller M, Steg PG, Ravisy J et al.:** Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction. *Arch Inten Med* 2005;165:1192–1198.
35. **Alegría Ezquerro E:** Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(7):752–764.

Disfunción ovárica y síndrome de ovarios poliquísticos en diabetes mellitus tipo 2

*Juan Carlos Garnica Cuéllar, Nitzia Graciela López Juárez,
Manuel J. Vadillo Buenfil*

INTRODUCCIÓN

La disfunción ovárica puede presentarse clínicamente con la interrupción del patrón menstrual, a menudo dando por resultado oligomenorrea/amenorrea o sangrado uterino anormal. La disfunción ovulatoria puede presentarse subclínicamente sin la interrupción del sangrado menstrual.

Una historia de ciclos regulares no excluye la presencia de disfunción ovulatoria; este fenómeno es poco común en la población general, pero puede encontrarse en algunas condiciones, como el hiperandrogenismo asociado con anovulación crónica, en 20 a 50% de los casos a pesar de tener ciclos regulares, por lo que pueden ser consideradas para el diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos (SOP).¹

Existe evidencia de alteraciones en el ciclo menstrual (oligomenorrea y amenorrea secundaria) en mujeres con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en edad reproductiva; el control de la glucosa ha mejorado las alteraciones del ciclo menstrual y ha incrementado las tasas de embarazo; sin embargo, esto no sucede en todos los casos, por lo que es indispensable buscar las causas que originan las alteraciones en la menstruación en este grupo de pacientes.²

El sobrepeso y la obesidad representan un problema de salud pública, ya que sus consecuencias afectan a todas las áreas de la medicina, incluyendo la endocrinología reproductiva. Se ha comprobado la relación entre el exceso de grasa corporal —particularmente grasa abdominal—, las irregularidades en los ciclos menstruales y la disminución en la fertilidad.³

OBJETIVOS

1. Que el médico reconozca los datos de disfunción ovárica en pacientes con DM2.
2. Que el médico conozca los mecanismos involucrados en la fisiopatología de la endocrinología reproductiva en mujeres con DM2.
3. Reconocer de manera oportuna esta condición permitirá al médico referir de manera oportuna a la paciente con un endocrinólogo.

REPERCUSIÓN DE LA OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS EN LA FUNCIÓN OVÁRICA

En México la prevalencia de DM 2 en mujeres es de 13.2%, y el sobrepeso y la obesidad es una característica clínica que acompaña a estas pacientes.⁴ La prevalencia de sobrepeso y obesidad en DM2 es de 35.5% en mujeres;⁵ en México varía según la edad, siendo en < 40 años de 5% (3.2 a 6.8) y de 9.4% (6.1 a 12.6) para sobrepeso y obesidad, respectivamente; mientras que en > 40 años es de 27.8% (23.5 a 32.1) y de 27% (22.4 a 31.7) para sobrepeso y obesidad, respectivamente.⁶

La relación entre el exceso de grasa corporal y su repercusión en la endocrinología reproductiva parece ser más contundente cuando la obesidad es de inicio temprano, por tanto la obesidad en la infancia o en la adolescencia incrementan el riesgo para las alteraciones del ciclo menstrual. En un estudio de 6 000 mujeres se corroboró que las niñas que tuvieron obesidad infantil o durante los primeros 20 años de edad tenían mayor riesgo de alteraciones en la menstruación. Desde otra perspectiva, cerca de 43% de las mujeres con trastornos menstruales y de fertilidad tienen sobrepeso u obesidad.³

Existe evidencia acerca de cómo el tejido adiposo interviene en el metabolismo de los esteroides sexuales, y por tanto la obesidad central parece deteriorar la reproducción, aun en ausencia de SOP. En una cohorte de 3 029 parejas subfértiles se demostró que la fertilidad estaba disminuida en mujeres con un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m².⁷ En el *Nurse Health Study* (NHS) se demostró que mujeres con un IMC > 32 kg/m² tenían un riesgo de 2.7 veces cuando se comparaba con mujeres que tenían un IMC < 25 kg/m².⁸ En el cuadro 12–1 se resumen las consecuencias de la obesidad en la esfera reproductiva.

La obesidad puede interferir con muchas funciones neuroendocrinas y ováricas, y el principal mecanismo involucrado en la disfunción ovárica es la resistencia a la insulina (RI). Se ha establecido una prevalencia de RI de 10 a 25% en población obesa y de 84 a 100% en pacientes con DM2.⁹ Esta alteración contribuye

Cuadro 12–1. Consecuencias de la obesidad en la reproducción femenina

Condición clínica	Riesgo asociado
Menstruación	Menarca prematura, ciclos irregulares (oligomenorrea/amenorrea), anovulación crónica
Infertilidad	Riesgo de bajas tasas de embarazo y pobre respuesta a los tratamientos de inducción a la ovulación
Abortos	Riesgo de abortos espontáneos y después de tratamientos de infertilidad
Tratamientos de infertilidad	Dosis más altas de clomifeno o gonadotrofinas
Complicaciones en el embarazo	Mayor riesgo para preeclampsia.

a un mayor hiperandrogenismo, considerado factor de riesgo para anovulación. Las mujeres con obesidad central tienen concentraciones más bajas de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), además se ha demostrado que las concentraciones de androstendiona y dehidroepiandrosterona correlacionan positivamente con el IMC.^{3,8}

RELACIÓN DEL SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

La asociación entre DM2 e hiperandrogenismo se describió por primera vez en 1921.¹⁰ Se ha demostrado que estas dos situaciones clínicas están asociadas con RI, la prevalencia de RI es de 50 a 70% en mujeres con SOP y de casi 100% en pacientes con DM2.^{1,9} Holte y col., en un grupo de 34 mujeres con historia de diabetes gestacional con IMC de 25.2 kg/m² (23.9 a 27), demostraron una mayor prevalencia estadísticamente significativa de poliquistosis ovárica en 41% (n = 14), 18% (n = 6) presentó hirsutismo, encontrándose concentraciones de androstendiona y testosterona más elevadas en este grupo, y 15% (n = 5) tenía irregularidades menstruales.¹¹ Conn y col., en un estudio transversal de 38 mujeres con DM2, reportaron en 82% poliquistosis ovárica por ultrasonido; de estas mujeres 32% tuvieron hirsutismo, 6% acné de moderado a intenso y 26% oligomenorrea/amenorrea.¹²

Otros investigadores, en un grupo de 91 mujeres con historia de diabetes gestacional, reportaron una prevalencia de ovarios poliquísticos en 52% por ultrasonido, hirsutismo en 12% e irregularidades menstruales en 34%.⁹ Finalmente, en un pequeño estudio de mujeres con DM2 en edad reproductiva, se encontró una prevalencia de SOP en 26.7%. Estos estudios permiten establecer una mayor prevalencia de síndrome de ovarios poliquístico en mujeres con diabetes mellitus en

edad reproductiva, en comparación con la población general, en quienes se ha reportado una prevalencia de 6 a 8%.¹ La desventaja de estas evidencias es que los estudios que apoyan prevalencia son pequeños, no controlados, y la gran mayoría únicamente manejan el criterio morfológico de los ovarios.

MECANISMOS INVOLUCRADOS DEL SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS EN LA DISFUNCIÓN OVÁRICA

Como se comentó previamente, la obesidad *per se* condiciona un estado de hiperandrogenismo. En mujeres con SOP el mecanismo de la disfunción ovárica e hiperandrogenismo es más complejo, ya que involucra diversos sistemas.

A nivel hipotálamo–hipofisario, los factores implicados son: mayor frecuencia en la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), que favorece la biosíntesis de hormona luteinizante (LH), por tanto una mayor biosíntesis de androstendiona en las células de la teca. Se ha demostrado un incremento en la actividad del sistema opioide, y con ello un incremento en las concentraciones de la β -endorfina, que favorece la secreción de insulina. La disminución del tono dopaminérgico participa en 17% en mujeres con SOP, lo que coincide con una hiperprolactinemia moderada en estas pacientes.¹³

A nivel ovárico se ha encontrado una desregulación en la secreción de andrógenos, esto por una mayor actividad de la enzima 17α hidroxilasa y la $17,20$ esteroide liasa en las células de la teca, esto resulta en una mayor biosíntesis de andrógenos.¹⁴ En mujeres delgadas con SOP se ha encontrado una mayor concentración del factor 3 similar a la insulina (INSL3, por sus siglas en inglés), y este factor ha correlacionado positivamente con las concentraciones de LH, andrógenos y con el número de folículos; estos datos establecen una relación de cómo el hiperandrogenismo es regulado por la LH y ésta a su vez es mediada por el INSL3.¹⁵

El metabolismo aeróbico es esencial para los requerimientos de energía de los gametos, los radicales libres juegan un rol en el proceso fisiológico dentro del ovario. Muchos estudios han demostrado radicales libres en el líquido folicular, durante la foliculogénesis, lo que sugiere un importante rol en la ovulación y en la función lútea. Sin embargo, el estrés oxidativo ha demostrado que afecta el cuerpo lúteo y la capacidad esteroideogénica.¹⁶

En mujeres con SOP se ha encontrado disminuido el metabolismo oxidativo de la glucosa estimulada por insulina, así como una menor sensibilidad a la insulina, tanto en mujeres delgadas como obesas, por lo que existe un defecto intrínseco que condiciona resistencia a la insulina.¹⁷ En músculo esquelético se ha encontrado una mayor expresión del sustrato del receptor de insulina tipo 1 (ISR-1, por sus siglas en inglés) con menor actividad de la cinasa de fosfatidil inositol trifos-

fato, además de una mayor fosforilación del IRS-1 en serina.¹⁸ En ovario se ha demostrado una mayor expresión de IRS-1 e IRS-2 en células de la teca, lo que puede contribuir a una hiperplasia y una mayor biosíntesis de andrógenos.¹⁹ La hiperinsulinemia ha demostrado que disminuye la biodisponibilidad del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) en mujeres obesas con SOP. En mujeres obesas las concentraciones de leptina son mayores, esta hiperleptinemia regula la pulsatilidad del gonadotropo.³ Finalmente, el exceso de insulina inhibe la síntesis de SHBG a nivel hepático, lo que conlleva a una mayor biodisponibilidad de las fracciones libres de andrógenos, principalmente testosterona libre, lo que induce atresia folicular prematura y anovulación.⁷ En la figura 12-1 se esquematizan los factores que determinan el hiperandrogenismo en mujeres con SOP.

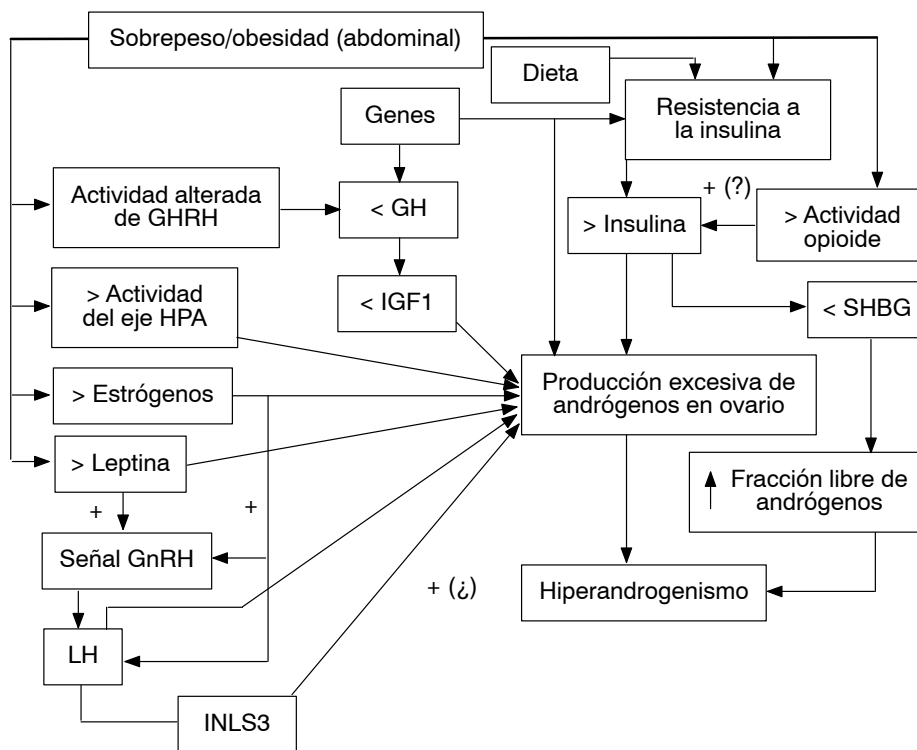


Figura 12-1. Representación esquemática del balance de los factores que determinan el hiperandrogenismo en mujeres con SOP y obesidad. GH: hormona del crecimiento; GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1; GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas; HPA: hipotálamo-hipófisis-adrenales; INLS-3: factor 3 similar a la insulina; LH: hormona luteinizante.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Una vez que se han logrado las metas de tratamiento en la mujer con DM2, es importante que el médico identifique la disfunción ovárica, que puede ser manifestada por hiperandrogenismo o alteraciones del ciclo menstrual. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que una mujer tiene ciclos normales o regulares cuando la duración de éstos es de 25 a 35 días (contando a partir del primer día de sangrado y hasta el día previo del siguiente ciclo). Para poder establecer si una mujer tiene ciclos regulares clínicamente normales es necesario contar con el registro de por lo menos los últimos tres periodos menstruales.²⁰ Si bien la presencia de ciclos regulares se asocia en 96.3% con ciclos ovulatorios, una concentración de progesterona ≥ 3 ng/mL durante la fase mesolútea (día +21 de un ciclo de 28 días), es compatible con ovulación.²¹

Se considera hiperandrogenismo a la manifestación clínica que puede incluir cualquiera de las siguientes:

1. Hirsutismo, es el crecimiento excesivo de vello terminal en mujeres, siguiendo un patrón masculino de distribución. Se considera hirsutismo a una puntuación ≥ 8 puntos utilizando la escala de Ferriman–Gallway.
2. Acné.
3. Alopecia (en zonas androgénicas).

Las mujeres con oligomenorrea/amenorrea cursan con anovulación crónica, por lo que requieren ser estudiadas; 85% de las causas de anovulación con normoestrogenismo normogonadotrópico incluye al SOP.²² Por lo anterior, en las mujeres con DM2 con ciclos irregulares, con o sin datos clínicos de hiperandrogenismo, que tienen un adecuado control de la glucosa, el estudio a realizar es el correspondiente al del SOP.

Como síndrome se caracteriza por una constelación de características clínicas. Existen diversos criterios para definir al SOP. El Instituto nacional de salud (NIH, por sus siglas en inglés), incluyó hiperandrogenismo clínico o bioquímico con anovulación. En el 2003 la Sociedad europea de reproducción humana y embriología (ESHRE), en conjunto con la Sociedad estadounidense de medicina reproductiva (ASRM), establecieron los criterios de Rotterdam, considerando como necesarios dos de los siguientes tres criterios: oligoovulación/anovulación, hiperandrogenismo clínico o bioquímico u ovarios poliquísticos por ultrasonido. En 2006 la Sociedad de exceso de andrógenos publicó su posición, estableciendo que el hiperandrogenismo es clave para los componentes del SOP, por lo que el diagnóstico sólo será posible en presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico. Sin importar los criterios a utilizar, es indispensable considerar que el SOP es un diagnóstico de exclusión, y es necesario descartar previamente la va-

riedad no clásica de la deficiencia de 21-hidroxilasa, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, tumores ováricos o suprarrenales productores de andrógenos, deficiencia de 3β hidroxiesteroide deshidrogenasa, síndrome de Cushing e insuficiencia ovárica primaria en etapa inicial.^{1,7} Para establecer el diagnóstico diferencial entre las entidades antes señaladas es indispensable realizar varias determinaciones hormonales:

- a. En fase folicular temprana (del día 2 al 5 de un sangrado inducido por progestágenos): 17α-hidroxiprogesterona, testosterona total y libre, sulfato de dehidroepiandrosterona, dehidroepiandrosterona libre, androstendiona y prolactina.
- b. En casos indicativos de falla ovárica incipiente es útil cuantificar FSH y estradiol, en amenorrea, o durante los días 2 a 5 del ciclo inducido por progestágenos.
- c. En cualquier momento del ciclo menstrual: pruebas de función tiroidea y cortisol en orina de 24 h en al menos dos determinaciones en caso de datos indicativos de síndrome de Cushing.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

En mujeres con DM2 y SOP los cambios en el estilo de vida deben ser utilizados como la terapia inicial. Para las alteraciones en la reproducción, los cambios en el estilo de vida mejoran la ovulación y las tasas de embarazo generalmente después de seis meses.^{7,23}

La Sociedad de exceso de andrógenos publicó recientemente las guías para la alimentación y los cambios en el estilo de vida de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos:²³

1. Cambios en el estilo de vida es la terapia de primera línea, dieta y ejercicio.
2. Reducir la ingesta de 500 a 1 000 kcal/día es una opción efectiva para la pérdida de peso, logrando reducir de 7 a 10% del peso corporal en un periodo de 6 a 12 meses.
3. El contenido de la dieta debe ser nutritiva y contener < 30% de las calorías en grasa, < 10% de grasa saturada.
4. Otra alternativa en la dieta es incluir un incremento en la ingesta de proteína y disminuir la ingesta de carbohidratos o consumir carbohidratos con índices glucémicos bajos.
5. Se debe estructurar y dar continuación a un programa para el control de peso, con un seguimiento intensivo.

6. Ejercicio aeróbico > 30 min al día.

Los cambios en el estilo de vida pueden mejorar los ciclos menstruales y las tasas de ovulación; sin embargo, no siempre esto ocurre a pesar de la disminución del peso, de hecho algunas pacientes persisten con ciclos irregulares y anovulatorios. Debido a la importancia de la hiperinsulinemia en el desarrollo de la hiperandrogenemia y la interrupción en la foliculogénesis, el uso de sensibilizadores de la insulina puede facilitar la ovulación.^{3,7,23}

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Las mujeres con DM2 deberán llevar un tratamiento farmacológico estricto; debido a la condición de RI es indispensable incluir fármacos que disminuyan las concentraciones de insulina, de los que existen dos grupos: la metformina y las tiazolidinedionas. Debido a su accesibilidad, se hablará brevemente de la primera.

Cuadro 12–2. Tratamiento farmacológico

Agente	Mecanismo de acción	Comentarios
Tiazolidinedionas (Pioglitazona)	Incrementan la sensibilidad a la insulina y logran disminuir la actividad de la 17 α hidroxilasa a dosis altas	Disminuyen las concentraciones de insulina y andrógenos, restauran la ciclicidad de las menstruaciones, así como la ovulación. Incrementan las concentraciones de adiponectina. Se asocian a ganancia de peso
Metformina	Reduce la producción hepática de glucosa, disminuye insulina, efecto directo en esteroidogénesis ovárica	Restaura ciclos menstruales. Se asociado a pérdida de peso. Ha demostrado que disminuye las concentraciones de resistina
Flutamida	Inhibe la unión del andrógeno con su receptor	Efectivo contra hirsutismo y acné, riesgo de hepatitis e hipercalemia
Finasteride	Inhibe 5 α reductasa	Utilizado en hirsutismo.
Citrato de clomifeno	Antagonista de los receptores de estrógenos	Utilizado para inducir ovulación.
Anticonceptivos orales combinados (AOC)	Incrementan SHBG, suprimen LH y FSH, y disminuyen la producción ovárica de andrógenos	Restauran la ciclicidad menstrual, proporcionan una protección endometrial. Efectivos en hirsutismo y acné

La metformina es una biguanida que tiene como mecanismo de acción la activación de la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK, por sus siglas en inglés), ésta desempeña un papel importante en la señalización de la vía de la insulina, y su activación es necesaria para el efecto inhibitorio de la metformina sobre la producción de glucosa por las células hepáticas, ya que favorece la expresión del factor de transcripción SHP, que a su vez inhibe la expresión de los genes gluconeogénicos hepáticos PEPCK y GLC-6-Pasa.^{24,25}

El uso de anticonceptivos orales a dosis de > 30 µg de etinilestradiol en pacientes con SOP a menudo se utiliza como tratamiento de primera línea. Además de restaurar la ciclicidad menstrual proporcionan una protección endometrial. Sin embargo, la prescripción a dosis anticonceptivas en mujeres con DM2 y SOP deberá llevarse a cabo con base en los criterios de elegibilidad publicados por la OMS, ya que estas pacientes tienen múltiples factores de riesgo cardiovascular, como son dislipidemia, hipertensión, obesidad y microalbuminuria, pudiendo incluso contraindicar el uso de los anticonceptivos orales combinados. En caso de considerar la protección endometrial, el uso de una progestágeno cíclico (10 a 14 días al mes), puede ser indicado.⁷ En el cuadro 12-2 se resumen algunos aspectos del tratamiento farmacológico.

REFERENCIAS

1. **Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti KE, Escobar MHE, Futterweit W et al.:** The androgen excess and PCOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-488.
2. **Livshits A, Seidman DS.** Fertility issues in women with diabetes. *Women's Health* 2009; 5:701-707.
3. **Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A.** Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003;9:359-372.
4. **Villalpando S, de la Cruz V, Rojas R, Shamah LT, Ávila MA et al.:** Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population: a probabilistic survey. *Salud Púb Mex* 2010;52(Suppl 1):S19-S26.
5. **Fox CS, Pencina MJ, Wilson PW, Paynter NP, Vasan RS, D'Agostino RB SR:** Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham heart study. *Diabetes Care* 2008;31:1582-1584.
6. **Jiménez Corona A, Rojas R, Gómez Pérez FJ, Aguilar Salinas CA.** Early-onset type 2 diabetes in a Mexican survey: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Púb Mex* 2010;52(Suppl 1):S27-S35.
7. **Rachón D, Teede H.** Ovarian function and obesity-interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:172-179.
8. **ESHRE Capri workshop group.** Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update* 2006;12:193-207.
9. **Ovalle F, Azziz R.** Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002;77:1095-1105.
10. **Achard MC, Thiers MJ.** Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycoliti-

- que (diabete des femmes à barbe). *Bull Acad Mat Med* 1921;86:51–85.
11. **Holte J, Gennarelli G, Wide L, Lithell H, Berne C.** High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1143–1150.
 12. **Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS.** The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2000;52:81–86.
 13. **Blank SK, McCartney CR, Marshall JC.** The origins and sequel of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:351–361.
 14. **Yildiz BO, Azziz R, Androgen excess and PCOS society.** Ovarian and adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome: report of the 4th special scientific meeting of the Androgen Excess and PCOS Society. *Fertil Steril* 2010;94:690–693.
 15. **Gambineri A, Patton L, De Lasio R, Palladaro F, Pagotto U, Pasquali R.** Insulin-like factor 3: a new circulating hormone related to luteinizing hormone-dependent ovarian hyperandrogenism in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2066–2073.
 16. **Agarwal A, Gupta S, Sikka S.** The role of free radicals and antioxidants in reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:325–332.
 17. **Svendsen PF, Nilas L, Nørgaard K, Jensen JE, Madsbad S.** Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:2113–2121.
 18. **Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A et al.** Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E1047–E1054.
 19. **Yen HW, Jakimiuk AJ, Munir I, Magoffin DA.** Selective alterations in insulin receptor substrates-1, -2 and -4 in theca but not granulosa cells from polycystic ovaries. *Mol Hum Reprod* 2004;10:473–479.
 20. **Malcolm CE, Cumming DC.** Does anovulation exist in eumenorrheic women? *Obstet Gynecol* 2003;102:317–318.
 21. Practice committee of the American society for reproductive medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2006;86:S264–S267.
 22. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Fertility: *Assessment and treatment for people with fertility problems. Clinical guideline.* RCOG press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London, 2004:1–236. Disponible en: www.rcog.org.uk
 23. **Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ.** Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* 2009;92:1966–1982.
 24. **Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk Melody J et al.** Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167–1174.
 25. **Kim YD, Park KG, Lee YS, Park YY, Kim DK, Nedumaran B et al.** Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes* 2008;57:306–314.

Embarazo y diabetes

*Víctor Saúl Vital Reyes, Edgardo Rafael Puello Tamara,
Guadalupe Veloz Martínez, Armando Cruz Rodríguez*

INTRODUCCIÓN

La diabetes es un padecimiento crónico que altera gravemente el equilibrio biológico, psicológico y social del paciente. Además, repercute de manera negativa en la capacidad resolutoria de los sistemas de salud, ya que la cronicidad de la diabetes y sus complicaciones demandan una gran inversión en recursos humanos y tecnológicos. En la actualidad, por su comportamiento epidemiológico, la diabetes, en conjunto con la obesidad, son consideradas la epidemia del siglo y representan un problema de salud mundial, y de manera específica en nuestro país son un reto a vencer.

En la mujer embarazada la hiperglucemia persistente puede ser la manifestación de una serie de padecimientos heterogéneos que participan en la elevación de la glucosa sanguínea como consecuencia de alteraciones en el metabolismo intermedio, presentes antes del embarazo o bien puede ser la primera manifestación de esa incapacidad que tienen algunos organismos predispuestos para metabolizar de manera adecuada los carbohidratos, por razones frecuentemente genéticas o inmunitarias, siendo el embarazo el que pone de manifiesto dichas deficiencias.

En la era preinsulínica, el pronóstico para la madre y el feto eran sombríos, la mortalidad en la gestante diabética era en promedio de 50% y la tasa de pérdida del embarazo excedía 40%, pero gracias al descubrimiento de la insulina en 1921 disminuyó la mortalidad materna progresivamente, pero persistió una elevada mortalidad prenatal, especialmente cercana al término del embarazo, que condi-

cionaba la interrupción de la gestación antes de las 36 semanas, y se incrementaba la morbimortalidad perinatal principalmente debido a prematuridad e inmadurez pulmonar.

Posteriormente se evidenció que la morbimortalidad perinatal era directamente proporcional al tiempo y grado de descontrol metabólico. Hoy puede afirmarse que en la paciente diabética embarazada la disminución de la morbilidad perinatal y la sobrevivencia fetal es el resultado combinado de un meticuloso control del metabolismo materno, seguimiento obstétrico, un preciso monitoreo de la salud fetal, la mejor determinación del momento y la vía de interrupción de la gestación y la atención especializada al recién nacido. En la actualidad es posible afirmar que la mortalidad materna es prácticamente nula, y en lo relacionado al producto, excepto las muertes causadas por malformaciones mayores, la mortalidad perinatal en el embarazo en la mujer con diabetes, si recibe atención médica adecuada, tiene una cifra similar a la de la población general.

En este contexto, la meta del presente capítulo es describir los conceptos actuales en relación con algunos aspectos fisiopatológicos y de diagnóstico y tratamiento de la paciente con diabetes durante el embarazo.

OBJETIVOS

- Describir los cambios fisiopatológicos que ocurren en la paciente con diabetes durante el embarazo.
- Describir los criterios actuales de diagnóstico de diabetes durante el embarazo.
- Describir las pautas actuales de manejo dietético y farmacológico en la paciente diabética durante el embarazo.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Se ha estimado que 0.2 a 0.5% de mujeres durante el embarazo cursan con diabetes mellitus (DM) preexistente, mientras que de 1 a 5% de los embarazos se complican con diabetes gestacional (DMG). En estudios realizados en México se ha encontrado que la DM tipo 2 es la diabetes que con más frecuencia se asocia al embarazo e incrementa de manera ostensible la morbilidad materno-fetal. No obstante, la DMG se presenta entre 4 a 11% de la población obstétrica mexicana. Lo cierto es que la DM tipo 2 ha duplicado su frecuencia en la última década, en forma paralela a la llamada pandemia metabólica que afecta a las sociedades mo-

dernas, condición que aumenta el número de casos de embarazo de alto riesgo por diabetes preexistente.¹

Durante la gestación el metabolismo materno tiene que adaptarse para asegurar el aporte ininterrumpido de nutrientes al feto. En la primera mitad del embarazo los altos niveles de estrógenos facilitan la acción de la insulina, la hiperfagia materna estimula el aumento de peso, el depósito de grasa, y el incremento en índice de masa magra. Se produce un aumento marcado en los niveles de leptina e insulina séricas. La sensibilidad de los tejidos a la insulina es normal o se encuentra aumentada, y debido al consumo de glucosa por la placenta y al crecimiento fetal, la madre se encuentra predispuesta a hipoglucemia de ayuno.² En la segunda mitad del embarazo se observa una disminución de la sensibilidad a la insulina, que coincide con incremento en las concentraciones séricas de prolactina y lactógeno placentario, cuyo máximo efecto ocurre en la semana 26 y por la hormona del crecimiento humana de origen placentario.³ Estas hormonas hiperglucemiantes alteran la sensibilidad a la insulina en los adipocitos y las células del músculo esquelético, y estimulan la replicación de las células beta, la transcripción del gen de la insulina, y la secreción de insulina dependiente de glucosa en los islotes pancreáticos, todo lo cual es responsable de la resistencia a la insulina y de la hiperinsulinemia presente en el último trimestre de la gestación. Estos cambios hormonales y metabólicos están orquestados para modificar la homeostasis, promoviendo la producción de glucosa materna y la disminución de su utilización por los tejidos, permitiendo de esta manera un mayor aporte de glucosa fetal.⁴

La disminución de sensibilidad a la insulina induce un aumento de la secreción de insulina, y por lo tanto una mayor carga de trabajo para las células beta del páncreas materno. Si existe una disminución de la capacidad secretora de dichas células en la madre no se podrá compensar el estado de insulinoresistencia, y ante un sustrato genético y multifactorial, la mujer embarazada desarrollará diabetes mellitus.

A lo largo del embarazo la glucosa proporciona el combustible requerido por el feto y la madre; en el feto la glucosa proporciona también energía para la síntesis de proteínas, es precursora en la síntesis de grasa y glucógeno que será almacenado en hígado y músculo del feto. Cuando los niveles de glucosa materna son elevados de manera sostenida se incrementa el riesgo de aborto, malformaciones congénitas y muerte fetal.⁵

La incidencia de malformaciones congénitas con concentraciones séricas de glucosa dentro de límites fisiológicos al momento de la concepción es de 2 a 3%; cuando la hemoglobina glucosilada en el primer trimestre del embarazo es < 8.5 la incidencia es de 3.4%, y cuando la hemoglobina glucosilada es > 8.5 la prevalencia de malformaciones congénitas aumenta hasta en 22%. Las malformaciones congénitas se asocian de manera directa al descontrol metabólico, caracteri-

zado por hiperglucemia, cenotonemia y presencia de radicales libres. Las malformaciones más frecuentes son a nivel cardiovascular, seguidas por las malformaciones del sistema nervioso central, el aparato genitourinario, el gastrointestinal y el musculoesquelético. La frecuencia de mortinatos en embarazadas diabéticas es de 1 a 3%, y es la muerte fetal es más frecuente después de la semana 36 de la gestación. Se cree que el descontrol metabólico y el hiperinsulinismo en el feto de madre diabética produce un aumento en las demandas de oxígeno, que al no ser satisfechas causan disminución del contenido arterial de oxígeno, y secundariamente desencadena hipoxia intrauterina crónica y muerte fetal.⁶

La macrosomía fetal es otra complicación frecuente en la embarazada diabética que cursa con deficiente control metabólico. Los recién nacidos macrosómicos tienen un peso mayor de 4 000 g o están por arriba del percentil 90 para la edad gestacional. La macrosomía se explica parcialmente porque la hiperglucemia materna conlleva de manera lógica a hiperglucemia fetal, ya que la glucosa se difunde de manera pasiva a través de placenta, lo que a su vez ocasiona que el páncreas fetal produzca mayor cantidad de insulina, y secundariamente la hiperinsulinemia fetal es el uno de los principales factores responsables del crecimiento fetal excesivo. Los productos macrosómicos presentan con más frecuencia distocia de hombros, traumatismo obstétrico, asfixia, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, síndrome de dificultad respiratoria y acidosis.⁷

Hasta hace algunos años se pensaba que las complicaciones fetales en la paciente con diabetes y embarazo concluían al momento de la resolución del embarazo. Sin embargo, esto no es así, ya que evidencias científicas señalan que la mujer que desarrollo diabetes durante la gestación tiene un riesgo elevado de desarrollar DM posterior al embarazo. Además, los hijos de madres diabéticas o mujeres que desarrollaron diabetes durante la gestación tienen una predisposición mayor de desarrollar DM o intolerancia a los carbohidratos.⁸

Clasificación etiológica de la diabetes mellitus⁹

- 1. Diabetes tipo 1.** La pérdida de las células beta suele provocar una deficiencia absoluta de insulina.
 - a. De mediación inmunitaria.
 - b. Idiopática.
- 2. Diabetes tipo 2.** Puede ir de una resistencia a la insulina preponderantemente con deficiencia relativa de insulina, hasta un defecto predominante de la secreción, con resistencia a la insulina (cuadro 13-1).
- 3. Otros tipos específicos:**
 - a. Defectos genéticos de la función de las células beta, que comprenden varias entidades: cromosoma 12, HNF-1 α (antes MODY3), cromosoma 7,

Cuadro 13–1. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus

Glucosa sérica en ayunas (mg/dL)	Diagnóstico
70 a 109	Normal
110 a 125	Alteración de la glucosa en ayunas
≥ 126 (dos ocasiones)	Diabetes mellitus
≥ 200	Diabetes mellitus
≥ 200 (2 h posteriores a una carga oral de 75 g de glucosa)	Diabetes mellitus

glucocinasa (antes MODY2), cromosoma 20, HNF-1 α (antes MODY1), entre otras.

- b. Defectos genéticos en la acción de la insulina: resistencia a la insulina tipo A, leprecaunismo, síndrome de Rabson–Mendenhall y diabetes lipotrófica, entre otros.
 - c. Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, traumatismos, pancreatocistomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, etc.
 - d. Endocrinopatías; acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, aldosteronoma, etc.
 - e. Inducida por fármacos o sustancias químicas: pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormona tiroidea, diazóxido, tiazídicos, agonistas adrenérgicos beta y dilantín, entre otros.
 - f. Infecciones: rubeola congénita, citomegalovirus, etc.
 - g. Formas poco comunes de diabetes de mediación inmunitaria, como son el síndrome de hombro rígido y anticuerpos antirreceptor de insulina, entre otros.
 - h. Otros síndromes genéticos asociados en ocasiones a la diabetes: síndromes de Down, Klinefelter, Turner, Wolfram, porfiria, etc.
4. Diabetes mellitus gestacional (DMG).

Clasificación de la diabetes durante el embarazo

- **Diabetes pregestacional.** Diabetes diagnosticada antes del embarazo (DM tipo 1, 2 y otros tipos específicos).
- **Diabetes gestacional.** Diabetes diagnosticada en el embarazo, independiente de su existencia anterior y de su evolución ulterior.

DIABETES GESTACIONAL (DMG)

La DMG es la intolerancia a los hidratos de carbono de intensidad variable, con comienzo o primer reconocimiento durante el embarazo, independientemente

del tratamiento empleado para su control metabólico y de su persistencia, una vez finalizado el mismo. La definición se aplica, ya sea que se utilice insulina o sólo modificaciones en la dieta para el tratamiento, y que el trastorno persista o no después del embarazo. No excluye la posibilidad de que la intolerancia a la glucosa no reconocida haya precedido al embarazo (DM tipo 2, hasta entonces no diagnosticada) o se haya iniciado de manera concurrente con el mismo. Las mujeres con intolerancia a carbohidratos en las primeras semanas del embarazo o con hiperglucemia basal, es probable que previamente al embarazo mostraran esta alteración. La prevalencia de la DMG es de alrededor de 4%, variando de 1 a 14% de todos los embarazos, según la población estudiada y la prueba diagnóstica utilizada, representando esta patología cerca de 90% de las complicaciones endocrinológicas durante el embarazo.^{10,11} La detección y el diagnóstico oportunos de la paciente con DMG son sumamente importantes, ya que el tratamiento basado en dieta e insulina y la vigilancia obstétrica especializada reducen ostensiblemente la morbimortalidad perinatal. Desde este punto de vista, existe una serie de factores de riesgo pregestacionales que pueden ser identificados durante el control prenatal y que permitirán actuar de manera temprana en la historia natural de la diabetes gestacional a través de la detección, el diagnóstico y el tratamiento oportunos de este grupo de pacientes. Los factores de riesgo citados ampliamente en la literatura se presentan en el cuadro 13-2.^{12,13}

Durante el embarazo la diabetes pregestacional (DM1, DM2 y otros tipos específicos) no requiere diagnóstico, sólo se debe identificar el grado de descontrol metabólico con que acude la gestante, para lo más pronto posible iniciar un control, tanto metabólico como prenatal estricto, así como un seguimiento riguroso, ya que se ha observado que entre más temprano, e inclusive en etapa pregestacional, se inicie el control de esta patología, menor será la morbimortalidad materno fetal. Por otro lado, en mujeres embarazadas sin historia de diabetes pregestacional los valores superiores de glucosa sérica en ayunas de 105 mg/dL (> 5.8 mmol/L) en dos ocasiones repetidas establecen el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional. En aquellas gestantes con glucemia menor a 105 mg/dL, y si se desea realizar detección temprana de DMG, se puede realizar una prueba de escrutinio, tamizaje o test de despistaje. Se debe realizar en las siguientes condiciones:¹⁰

- Glucemia de ayuno normal con factores de riesgo.
- De preferencia a todas las embarazadas.
- Idóneo entre las 24 y 28 semanas de embarazo.
- Se conoce con el nombre de prueba de O'Sullivan.
- Carga de 50 g de glucosa disuelta en 150 mL de agua.
- Cuantificación de glucosa plasmática en sangre venosa a los 60 min poscarga.

La interpretación de la prueba de escrutinio es como sigue:

Cuadro 13–2. Factores de riesgo de desarrollo de diabetes mellitus gestacional

1. Padres o familiares en primer grado con diabetes (carga genética)
2. Obesidad: índice de masa corporal \geq a 25 kg/m² antes del embarazo, o más de 90 kg de peso, o más de 15% del peso corporal ideal antes de la gestación
3. Antecedentes de fetos nacidos muertos
4. Antecedentes de productos de gran tamaño (\geq a 4 000 g)
5. Historia de muertes neonatales no explicadas
6. Historia de malformaciones congénitas
7. Historia de prematuridad
8. Hipertensión arterial no relacionada con el embarazo
9. Glucosuria
10. Polihidramnios
11. Historia de parto traumático asociado con alteraciones neurológicas en el recién nacido
12. Historia de pérdidas gestacionales (> tres abortos espontáneos en el primero o el segundo trimestre)
13. Candidiasis recidivante grave
14. Infecciones recidivantes del tracto urinario
15. Edad \geq a 25 años
16. Historia de diabetes o intolerancia a la glucosa en gestaciones previas
17. Multiparidad
18. Pacientes con tamiz de glucosa alterado: valor a la h \geq 140 mg/dL
19. Pertenecer a determinados grupos étnicos/raciales (hispanos, afroamericanos, asiáticos, etc.)
20. Síndrome de ovarios poliquísticos

- Detección positiva o anormal \geq 130 mg/dL (7.2 mmol/L).
- Detección negativa o normal < 130 mg/dL (7.2 mmol/L).

Cuando la prueba de detección oral o tamizaje es positiva o anormal, se recomienda realizar curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) con carga de 100 g de glucosa, excepto en aquellos casos en donde los resultados de la prueba de tamiz sea \geq 180 mg/dL, con la cual no se expone a la embarazada al riesgo de la CTGO, y se cataloga o se maneja como diabetes mellitus gestacional.¹⁰

Se recomienda la realización del test de O'Sullivan, preferentemente al final del segundo trimestre, entre las semanas 24 a 28 de embarazo, que es cuando comienza a ser manifiesta la acción diabética del embarazo por el incremento de las hormonas contrarreguladoras de la insulina (lactógeno placentario, cortisol, prolactina, etc.); pero en aquellas pacientes con elevados factores de riesgo de desarrollar DMG se debe hacer la prueba de escrutinio en el primer trimestre, y de ser negativa no se descarta que posteriormente pueda ser positiva, de aquí la necesidad de su repetición posterior.¹⁰

La metodología de la CTGO con carga de glucosa oral de 100 g es como sigue:

- Dieta rica en carbohidratos tres días previos a la prueba (150 a 300 g/día).

Cuadro 13–3. Criterios diagnósticos de diabetes gestacional a través de la curva de tolerancia oral a la glucosa con 100 g de glucosa

	O'Sullivan y Mahan	Coustan y Carpenter
Ayuno	≥ 105 mg/dL	≥ 95 mg/dL
1 h	≥ 190 mg/dL	≥ 180 mg/dL
2 h	≥ 165 mg/dL	≥ 155 mg/dL
3 h	≥ 145 mg/dL	≥ 140 mg/dL

- No ingerir fármacos que aumenten o disminuyan los niveles de glucosa sanguínea.
- Sin patología, especialmente infecciosa, los últimos 30 días.
- Ayuno previo no menor de 10 h ni mayor de 16 h.
- No se permite fumar o deambular durante la prueba.
- Debe realizarse en condiciones basales.
- Se administra una carga de 100 g de glucosa disuelta en 250 a 500 mL de agua con limón.
- Se determina la glucosa sérica basal (ayuno), y a los 60, 120 y 180 min posteriores a la carga oral de glucosa.

Los resultados de la CTGO con 100 g de glucosa se interpretan en el cuadro 13–3.¹⁴ Con dos valores alterados se establece el diagnóstico de DMG, y con un solo valor alterado debe considerarse intolerancia a carbohidratos o prediabetes.

Subclasificación de la diabetes gestacional

Esta clasificación está basada en el valor de la glucosa en ayunas al momento de efectuar el diagnóstico; así, se considera clase A1 a la paciente con CTGO alterada, pero con glucosa en ayunas por debajo del nivel superior normal del embarazo < 105 mg/dL.

Las gestantes con valores elevados de glucosa en ayuno serán subdivididas en clase A2 (≥ 105 pero < 129 mg/dL) y B1 (≥ 130 mg/dL). Esta clasificación tiene valor pronóstico, ya que se ha observado que las clases A2 y B1 tienen mayor riesgo de desarrollar DM posterior al embarazo¹⁰ (cuadro 13–4).

Cuadro 13–4. Subclasificación de la diabetes mellitus gestacional

A1	Ayuno	< 105 mg/dL
A2	Ayuno	≥ 105 a 129 mg/dL
B1	Ayuno	≥ 130 mg/dL

TRATAMIENTO DE LA DIABETES DURANTE EL EMBARAZO

La naturaleza única del embarazo radica en el hecho de que en ninguna otra etapa de la vida el bienestar de un individuo depende tan directamente del bienestar del otro. Durante el embarazo, el binomio formado por la madre y el feto guardan una íntima e inseparable relación. El tratamiento de la paciente diabética durante el embarazo debe ser llevado a cabo por el equipo multidisciplinario de salud, que de manera idónea debe estar conformado por ginecoobstetra, endocrinólogo, internista, pediatra, dietista, psicólogo y trabajador social.

Los objetivos de tratamiento en la paciente diabética embarazada son:

- Efectuar un control metabólico óptimo de la enfermedad.
- Mantener una vigilancia obstétrica estrecha.
- Prevenir o tratar oportunamente las complicaciones.
- Evitar la prematurez y el trauma obstétrico.

El punto clave del éxito en la diabética embarazada reside en el control estricto de la glucosa, en lo cual la participación activa de la paciente es fundamental. Los puntos angulares de tratamiento se basan en la dieta y el manejo farmacológico.¹⁵

Manejo dietético

La alimentación saludable es la piedra angular sobre la que descansa el estricto control de la glucemia en la paciente con diabetes y embarazo, por lo que el manejo dietético es la primera pauta de tratamiento en este grupo de pacientes. Existen diferentes enfoques para determinar la dieta en la paciente con diabetes durante el embarazo. En relación al contenido energético de la dieta, se sugiere hacer un cálculo a razón de 30 a 35 kcal/kg de peso ideal por día de manera general, en pacientes con obesidad el cálculo deberá de ser a razón de 30 kcal/kg, y en embarazadas diabéticas con menor peso a razón de 35 kcal/kg. A la par del contenido energético de la dieta, la composición nutricional es de vital importancia en el control metabólico de estas pacientes, en las que de acuerdo con los estándares internacionalmente aceptados se hacen las siguientes sugerencias:¹⁶

- 50 a 60% de hidratos de carbono complejos con alto contenido en fibra, y que provengan de alimentos no industrializados.
- 15 a 20% de proteínas de origen animal.
- 10% de grasas saturadas.
- 10% de grasas poliinsaturadas.
- Aporte adicional de fibra (25 a 35 g/día).

- Aporte adicional de micronutrientes (calcio 1 200 mg/día, hierro 30 mg/día, ácido fólico 400 µg/día).

El objetivo de esta dieta es mantener la glucosa sérica en ayunas dentro de rangos normales, evitar la ganancia excesiva de peso, así como la aparición de cuerpos cetónicos, y mejorar la sensibilidad a la insulina.

Por lo que adicionalmente se recomienda dividir la dieta en sextos, repartidos en tres comidas principales, con 22% de calorías en cada una y tres colaciones intercaladas con 11% de calorías para cada una. Esto tiene el objeto de disminuir o evitar transgresión dietética en caso de sensación de hambre en un periodo de ayuno de seis o más horas, y mantener los niveles de glucosa sérica constantes y un menor riesgo de hipoglucemia en aquellas pacientes que están recibiendo insulina.¹⁰

En aquellas pacientes en las que no es posible obtener un control metabólico óptimo exclusivamente con dieta, es necesario adicionar insulina, de preferencia humana biosintética, por su menor efecto antigénico. Existen diferentes esquemas de administración de insulina, que incluyen de una hasta cuatro aplicaciones en 24 h. La pauta terapéutica recomendada y utilizada en la unidad médica de alta especialidad del hospital de ginecoobstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, desde hace algunas décadas incluye insulina intermedia y rápida a dosis respuesta, de acuerdo a las necesidades y con el menor fraccionamiento posible.^{10,17}

Insulina intermedia

Se inicia con la aplicación de 10 a 14 UL de insulina intermedia subcutánea antes del desayuno. La variación individual en los requerimientos de insulina es tan amplia como los niveles séricos de glucosa en cada paciente diabética embarazada. La dosis inicial se incrementa a razón de cuatro a seis unidades diarias si la paciente está hospitalizada, o semanales si la paciente se maneja de manera ambulatoria. La decisión del manejo hospitalario o ambulatorio dependerá del grado de descontrol metabólico que presente la paciente. La dosis de mantenimiento de insulina intermedia será aquella que conserve la glucemia de ayuno por debajo de 105 mg/dL, siendo lo idóneo entre 60 y 90 mg/dL. Si los requerimientos de insulina intermedia de la paciente son mayores a 26 UL por día, se fracciona la dosis, aplicando inicialmente dos terceras partes en la mañana y una tercera parte en la tarde, ajustando posteriormente las mismas de acuerdo con la respuesta bioquímica, aunque no se mantenga dicha relación.

Insulina rápida

La insulina rápida se agrega a la dosis matutina de insulina intermedia, iniciando con 4 UL si la diferencia entre la glucemia de ayuno y la primera posprandial (1

Cuadro 13–5. Manejo con insulina en la paciente diabética durante el embarazo

Inicial	10 a 4 UL de insulina intermedia
Ajuste	Dosis respuesta
Incrementos	4 a 6 UL/día (hospitalización) 4 a 6 UL/semana (consulta externa)
Dosis máxima	Normalizar ayuno y 18 h.
Fraccionamiento	2/3 por la mañana y 1/3 vespertino si la glucemia no se ha normalizado con 26 UL diarias en una sola dosis o hay síntomas de hipoglucemia vespertina.
Adición de insulina rápida	Posprandial
Inicialmente a la dosis matutina de insulina intermedia	1 h \geq 140 mg/dL, 2 h \geq 120 mg/dL

a 2 h después del desayuno), es más de 100 mg/dL, o si habiéndose normalizado la glucemia de ayuno persiste la hiperglucemia posprandial. Los incrementos de la dosis inicial de insulina rápida se hacen a razón de 4 a 6 UL (diariamente si la paciente esta hospitalizada, o semanal en la paciente ambulatoria), hasta lograr que la glucemia posprandial mencionada sea menor de 140 mg/dL a la h y 120 mg/dL a las 2 h. Asimismo, todas las glucemias posprandiales del día deben permanecer en estas cifras; sin embargo, habitualmente las pacientes no han requerido dosis adicionales de insulina rápida antes de la comida o de la cena, probablemente por el fraccionamiento de la dieta y por el efecto mayor de la insulina intermedia aplicada por la mañana.

De manera simple, se muestra a continuación la combinación de los dos diferentes tipos de insulina en la embarazada diabética (cuadro 13–5).

Otra alternativa es calcular la dosis de insulina intermedia multiplicando el peso ideal por 0.1 a 0.7 (promedio 0.3) UL/kg de peso ideal y aplicar 2/3 en la mañana y 1/3 vespertino por vía subcutánea, y adicionar insulina rápida de acuerdo a las glucemias posprandiales. En aquellas pacientes que requieran hospitalización, su estancia se aprovecha para familiarizarlas con el empleo de la dieta y educarlas en el uso y la aplicación de insulina o las mezclas de insulina, la rotación de los sitios de aplicación de la misma, y aclarar las dudas y temores que puedan tener. El objetivo del manejo dietético y del manejo adyuvante con insulina en la paciente diabética embarazada tiene las siguientes premisas (cuadro 13–6).

CONTROL PRENATAL EN LA PACIENTE CON DIABETES

En la paciente con diabetes pregestacional (DM1, DM2, u otros tipos específicos) es ideal que seis meses previos al intento de embarazo se tenga un control meta-

Cuadro 13–6. Control metabólico óptimo en la paciente con diabetes y embarazo

Ausencia de síntomas (poliuria, polidipsia, polifagia)
Glucemia de ayuno entre 60 a 90 mg/dL
Glucemia posprandial
1 h < 140 mg/dL
2 h < 120 mg/dL
Cetonuria negativa, glucosuria menor ++

bólico óptimo, así como consejería preconcepcional, que debe incluir indudablemente la prescripción de ácido fólico. De la misma manera, en las primeras semanas de embarazo el control metabólico óptimo es de vital importancia en pacientes con diabetes pregestacional y en las que desarrollan diabetes gestacional, ya que esta etapa del embarazo es la época crítica de la embriogénesis; el control metabólico óptimo previene y disminuye la prevalencia de malformaciones congénitas, abortos y todas aquellas complicaciones propias de la diabetes asociadas al embarazo. Sin embargo, la realidad es que en el medio las pacientes con diabetes acuden habitualmente a control prenatal especializado después del primer trimestre del embarazo.

El control prenatal en la paciente diabética requiere una vigilancia estrecha tanto obstétrica como endocrinológica, por lo que se ha recomendado que la consulta prenatal deba otorgarse con una frecuencia promedio de cada dos semanas (intervalo de una a tres semanas). En cada consulta, de manera intencionada se deben buscar signos y síntomas indicativos de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, preeclampsia, infección de vías urinarias o vulvovaginales, hipoglucemia, motilidad fetal, actividad uterina, edema, etc. Asimismo, realizar un seguimiento de la ganancia ponderal, tensión arterial, altura del fondo uterino, molestias a la percusión de fosas renales, volumen de líquido amniótico, tamaño del producto, frecuencia cardíaca fetal, etc. Igualmente, se debe solicitar determinación de glucosa de ayuno, y una hora posprandial, así como examen general de orina y los exámenes de laboratorio y gabinete que el facultativo considere pertinentes (biometría hemática, plaquetas, tiempos de coagulación, fibrinógeno, urea, creatinina, ácido úrico, hemoglobina glucosilada, pruebas de función renal, urocultivo, etc.), y realizar las interconsultas pertinentes ante la sospecha de complicaciones específicas, tales como retinopatía, nefropatía, vasculopatía, neuropatía, etc.¹⁰

En la vigilancia fetal, además del monitoreo clínico, se debe realizar ultrasonido obstétrico con biometría fetal al momento de la primera visita prenatal, con el fin de valorar la edad gestacional, el líquido amniótico, la placenta, las malformaciones congénitas, la macrosomía y otros datos de compromiso fetal. Posteriormente, se repite el estudio ultrasonográfico con intervalo de 30 a 90 días, de

acuerdo a los hallazgos, e individualizando cada caso. En conjunto con la monitorización clínica y ultrasonográfica fetal, se recomienda evaluar el bienestar fetal a través del estudio cardiotocográfico o prueba de condición fetal sin estrés a partir de la semana 32 de gestación, y de acuerdo a los resultados se determinará su periodicidad, que de manera general ante un reporte de una pruebas de condición fetal sin alteraciones, se repite cada cinco a siete días. De acuerdo a la evolución de las condiciones materno-fetales, se podrá complementar el estado del bienestar fetal a través del perfil biofísico, la amniocentesis y el ultrasonido Doppler, en cada caso cuando así se requiera.¹³

Interrupción del embarazo en la paciente diabética

Siempre y cuando no existan complicaciones materno-fetales que indiquen de manera absoluta la interrupción del embarazo, en la paciente diabética se debe promover que el embarazo llegue a su término natural, es decir, las 38 semanas de gestación.

Desde este punto de vista, la vía de interrupción y el tiempo ideal es a las 38 o más semanas, y a través de parto eutócico. Sin embargo, la incidencia de cesáreas antes del término en la diabética embarazada es comparativamente mayor que en la embarazada no diabética, debido fundamentalmente a las complicaciones inherentes a la diabetes durante el embarazo, como son macrosomía, polihidramnios, preeclampsia, sufrimiento fetal, retraso en el crecimiento intrauterino y prematuridad, entre otras.¹⁰

En pacientes con DMG, después del parto o cesárea se suspende la administración de insulina; y en las pacientes con DM tipo 2 la insulina se disminuye a la mitad de la dosis que se utilizaba antes del embarazo hasta regularizar la vía oral, y se va realizando un ajuste paulatino. En ambos casos, si no existen contraindicaciones absolutas de amamantar, se promueve la lactancia materna regularmente por seis meses.

En pacientes con DM tipo 2 que están lactando no es recomendable reiniciar hipoglucemiantes orales, por lo que se debe mantener un control metabólico aceptable únicamente con dieta, y si no es posible mantener cifras de glucemia menores de 200 mg/dL en ayuno y menores de 250 mg/dL a la hora posprandial, se debe reiniciar insulino terapia durante el resto de la lactancia, o suspender ésta y reiniciar hipoglucemiantes orales.¹⁰

A todas las pacientes con diabetes y embarazo, durante el control prenatal se debe ofrecer consejería anticoncepcional y sensibilización sobre el uso de algún método de planificación familiar, ya sea temporal o definitivo, con el fin de contribuir al bienestar familiar y disminuir el riesgo de un embarazo no planeado en circunstancias inadecuadas.¹⁰

EVOLUCIÓN POSNATAL DE LA PACIENTE CON DMG

Es importante señalar que la paciente que cursó con DMG tiene un mayor riesgo de desarrollar DM posterior a la resolución del embarazo, por lo que se recomienda la reclasificación de la paciente a través de curva de tolerancia oral a la glucosa a las seis semanas posparto, de acuerdo a los criterios actuales vigentes.

Siempre y cuando la paciente tenga una glucemia en ayuno previa normal (< 126 mg/dL), ya que si a las seis semanas hay glucemia de ayuno ≥ 126 mg/dL se repite la cuantificación, y si ésta nuevamente es ≥ 126 mg/dL se hace diagnóstico de DM, ya que dos valores en ayuno ≥ 126 mg/dL hacen diagnóstico de DM sin embarazo y se omite la CTGO; en caso contrario, se realiza la CTGO con carga de 75 g de glucosa oral, con determinación de glucosa plasmática a las 2 h poscarga, y si ésta fuera ≥ 200 mg/dL se establece el diagnóstico de DM.¹⁷

CONCLUSIONES

- En México la diabetes y sus complicaciones causan graves problemas a la salud, y en conjunto con la obesidad representan un problema prioritario de salud y un reto a vencer.
- Más de 90% de los casos de diabetes que complican el embarazo se deben a diabetes gestacional. Sin embargo, las pacientes con diabetes preexistente tienen un mayor riesgo de morbilidad materno-fetal.
- Las pacientes con diabetes durante el embarazo y con un deficiente control metabólico tienen un riesgo elevado de malformaciones congénitas, que resultan de la exposición fetal a elevadas y persistentes concentraciones de glucosa, principalmente en el primer trimestre del embarazo, que además incrementan el riesgo de aborto, preeclampsia, infecciones genitourinarias, polihidramnios, macrosomía fetal, óbito, prematuridad, parto distócico, cesárea, así como de un incremento ostensible de la morbilidad del recién nacido.
- En todas las pacientes con riesgo elevado de desarrollar diabetes gestacional se debe realizar prueba con carga oral de glucosa en el momento de la primera visita prenatal, y si es negativa una segunda prueba posterior a la semana 24 de la gestación.
- Las pacientes con diabetes gestacional tienen un riesgo mayor de desarrollar complicaciones materno-fetales, así como desarrollar DM tipo 2 posterior al puerperio.
- Los cambios en el estilo de vida, la dieta individualizada, el ejercicio físico y el manejo con insulina son las pautas de manejo actuales en la paciente con diabetes y embarazo.

- El control metabólico óptimo que resulta de los cambios en el estilo de vida, la dieta, el ejercicio y la insulino terapia, en conjunto con un control prenatal adecuado, disminuyen de manera ostensible la morbimortalidad perinatal en la paciente diabética embarazada.
- La paciente con diabetes debe recibir información pertinente a lo largo del control prenatal acerca de las diferentes opciones anticonceptivas, para que voluntariamente decida acerca de un método de planificación familiar, y de esta manera disminuir las consecuencias de un embarazo no deseado.
- La educación para la salud, basada en la consejería preconcepcional, debe estar dirigida a todas las pacientes en edad reproductiva y diabetes, así como a aquellas mujeres con factores de riesgo para desarrollar diabetes gestacional.

REFERENCIAS

1. **Forsbach G, Vázquez L, Vázquez R:** Diabetes y embarazo en México. *Rev Invest Clín* 1998;50(3):227–231.
2. **Lain KY, Catalano PM:** Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(4):938–948.
3. **Freemark M:** Ontogenesis of prolactin receptors in the human fetus: roles in fetal development. *Biochem Soc Trans* 2001;29:38–41.
4. **Doblado M, Moley KH:** Glucose metabolism in pregnancy and embryogenesis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007:488–493.
5. **Kapoor N, Sankaran S, Hyer S, Shehata H:** Diabetes in pregnancy: a review of current evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:586–590.
6. **Correa A, Gilboa SM, Besser LM:** Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:237–249.
7. **Page RC, Kirk BA, Fay T:** Is macrosomia associated with poor glycaemic control in diabetic pregnancy? *Diabet Med* 1996;13:170–179.
8. **Retnakaran R, Connelly PW, Qi Y, Hanley AJ, Sermer M:** Glucose intolerance in pregnancy and future risk of prediabetes or diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:2026–2031.
9. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 1):S62–S67.
10. **Puello Tamara E:** Diabetes y embarazo. En: Fundamentos en ginecología y obstetricia. Asociación de Médicos Especialistas del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3. 1ª ed. Cap 45. México, Méndez, 2004:1423–1435.
11. **Metzger B, Buchanan T, Coustan D:** Summary and recommendations of the Fifth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(S2):S251–S260.
12. **Russell MA, Carpenter MW, Coustan DR:** Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(4):949–958.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists: Gestational diabetes. *ACOG Practice Bulletin* 2001;30:525–538.
14. **Carpenter MW, Coustan DR:** Criteria for screening test for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768–773.

15. **Metzger B, Buchanan T, Coustan D:** Summary and recommendations of the Fifth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(S2): S251–S260.
16. American Dietetic Association: *Medical nutrition therapy evidence-based guides for practice. Nutrition practice guidelines for gestational diabetes mellitus, 2001*. Disponible en: http://www.eatright.org/cps/rde/xchg/ada/hs.xsl/education_2345_ENU_HTML:htm.
17. **Ablanedo J:** *Medicina en ginecología, obstetricia y perinatología*. Hospital de Ginecología No. 3. Centro Médico Nacional “La Raza”. Instituto Mexicano del Seguro Social, 1994: 392–402.

Anticoncepción y diabetes

*Artemio Pérez Molina, Rosa Alicia Ramos García,
Óscar Arturo Martínez Rodríguez, Juan Carlos Hinojosa Cruz*

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica degenerativa que se caracteriza por alteraciones sistémicas, fundamentalmente en el metabolismo de los carbohidratos, y requiere de un manejo médico multidisciplinario. La prevalencia de la diabetes se ha incrementado de manera geométrica al crecimiento de la población, así como al aumento de la esperanza de vida y, de manera importante, al incremento de la obesidad.¹

Se ha reportado que 40% de las mujeres en edad reproductiva no utilizan ningún método anticonceptivo, y 45% de las pacientes diabéticas embarazadas tienen gestaciones no planeadas. Entre los factores que explican la falta de adherencia a algún método anticonceptivo en este grupo de mujeres se encuentran la edad, el nivel sociocultural, la raza, la ambivalencia del deseo de embarazo, y la falta de información acerca de las diferentes alternativas de planificación familiar voluntaria. 11% de mujeres diabéticas que utilizan métodos anticonceptivos tienen una cobertura efectiva, de las cuales 15% eligen un método definitivo, como es la salpingoclasia, y sólo 6% optan por el uso del dispositivo intrauterino.²

La elección de un método de planificación familiar depende de la interacción de una serie de factores, de los cuales la consejería anticonceptiva es uno de los más importantes, y que en las instituciones es responsabilidad del equipo de salud, ya que en el momento en que la pareja conoce las diferentes opciones de anticoncepción puede elegir libremente el método que más se adapte a su estilo de vida y le brinde mayores beneficios con menores riesgos. En las pacientes en edad

reproductiva y diabetes la consejería en planificación familiar juega un papel preponderante, ya que la eficacia de la anticoncepción disminuye los riesgos de complicaciones obstétricas potenciales de un embarazo no deseado.

Además, un control metabólico preconcepcional óptimo en estas pacientes reduce la morbimortalidad que caracteriza el embarazo en la paciente diabética descontrolada.³

Desde este contexto, la meta del presente capítulo es ofrecer la información pertinente al médico y al personal de salud que atiende a la paciente diabética en edad reproductiva sobre los diferentes métodos anticonceptivos disponibles y el riesgo–beneficio que estos conllevan.

OBJETIVOS

Describir los métodos de planificación familiar voluntaria disponibles actualmente, así como las indicaciones, los efectos secundarios y los beneficios de las diferentes opciones anticonceptivas en pacientes con diabetes mellitus.

CONSEJERÍA Y MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS

El uso y la comercialización de métodos anticonceptivos son relativamente nuevos, ya que fue a partir del descubrimiento de la píldora anticonceptiva, a mediados del siglo pasado, cuando se inició una nueva etapa en la sexualidad humana. La posibilidad de poder elegir el mejor momento para tener hijos y el lapso entre cada uno permitió a las parejas tomar decisiones más libres y responsables. Así también, la oportunidad de disfrutar del sexo sin temor a embarazarse abrió las puertas al mundo del placer.

Por fortuna, en la actualidad se dispone de una amplia gama de opciones de planificación familiar voluntaria, que han sido divididas de manera general en:⁴

- **Métodos temporales:** hormonales (combinados de baja dosis, contenido sólo de progestágeno, inyectables, implante subdérmico, anillo vaginal, parches y hormonales de emergencia); dispositivo intrauterino (T de cobre, DIU con levonorgestrel); métodos de barrera (preservativo, espermicidas, diafragma, capuchón cervical); métodos basados en el conocimiento de la fertilidad (cálculo por calendario, secreciones cervicales, temperatura basal, determinaciones hormonales); método de la lactancia–amenorrea (MELA).
- **Métodos definitivos:** oclusión tubaria bilateral y vasectomía.

MÉTODOS TEMPORALES

Métodos hormonales⁵

Anticonceptivos orales combinados de dosis bajas

Es un método reversible y eficaz que requiere continuidad para lograr su máxima efectividad. Los anticonceptivos orales combinados (AOC) contienen un estrógeno y un progestágeno. En la actualidad los AOC contienen dosis muy bajas de hormonas. De manera general hay dos tipos de presentaciones, algunos paquetes contienen 28 pastillas: 21 con el contenido hormonal y siete de diferente color que contienen hierro, o preparados con 24 pastillas con contenido hormonal y cuatro con hierro; y el otro tipo de presentación sólo contiene las 21 pastillas con la combinación hormonal.

El componente estrogénico de los AOC altera el crecimiento y el desarrollo folicular al inhibir la liberación tónica de las gonadotropinas hipofisarias y el componente progestágeno, altera la composición del moco cervical, la maduración endometrial y la movilidad ciliar de la salpinge, y la migración espermática.

La efectividad usual de los AOC es de seis a ocho embarazos por cada 100 mujeres en el primer año de uso, y cuando se usan de forma correcta y consistente se han reportado 0.1 embarazos por cada 100 mujeres en el primer año de uso.

Otra de las ventajas de los AOC son la regularización de los periodos menstruales, la disminución del sangrado y la mejoría de la dismenorrea. Además, pueden ser utilizados en cualquier etapa de la vida reproductiva de la mujer, sin importar la paridad e interrumpir su uso en cualquier momento sin repercusiones en el retorno a la fertilidad. Los efectos secundarios comunes son: náuseas durante los tres primeros meses de uso, manchado o sangrado intermenstrual, especialmente si se olvida una pastilla, cefalea leve, hiperestesia mamaria, aumento leve de peso y amenorrea.

Los AOC están contraindicados en mujeres de 35 años o más de edad con tabaquismo positivo, y en pacientes con hipertensión arterial sistémica, cardiopatía obstructiva, cáncer de mama, enfermedad hepática grave o activa, cefaleas graves, crisis convulsivas, embarazo y colecistitis.

El estrógeno que contienen la mayoría de los AOC es el etinilestradiol en varias concentraciones, el cual se combina con un progestágeno de diferente generación de síntesis en varias concentraciones.

Anticonceptivos orales con progestágenos (AOP)

Son el anticonceptivo oral de elección durante la lactancia, ya que contienen entre la mitad y un décimo del progestágeno que se utiliza en los AOC, y no tienen efecto significativo en la lactogénesis, por lo que gozan de gran aceptabilidad.

Los AOP modifican las propiedades fisicoquímicas del moco cervical, dificultando la penetración espermática, y de manera indirecta alteran la foliculogénesis ovárica. La efectividad de los AOP en mujeres lactantes es de alrededor de un embarazo por cada 100 mujeres en el primer año de uso; y fuera de la lactancia, su uso correcto y consistente tiene una efectividad de 0.5 embarazos por cada 100 mujeres en el primer año de uso (un embarazo en cada 200 mujeres).

Fuera de la lactancia, los efectos secundarios comunes de los AOP son irregularidades del patrón menstrual, goteo o sangrado intermenstrual y amenorrea. Otros efectos secundarios, como cefalea y mastalgia, son poco frecuentes.

Los AOP están contraindicados en pacientes con cáncer de mama, enfermedad hepática grave activa, sangrado uterino anormal, crisis convulsivas, embarazo y enfermedad cardíaca obstructiva.

Los progestágenos utilizados más frecuentemente son el desogestrel y levonorgestrel, a razón de 75 µg.

La protección anticonceptiva puede reducirse si han pasado más de 36 h entre la ingesta de dos grageas; si la usuaria tiene un retraso menor de 12 h debe tomársela inmediatamente y la siguiente en su horario correspondiente; si el retraso es mayor de 12 h debe tomársela lo más pronto posible, la siguiente en su horario correspondiente y adicionar un método de barrera.

Anticonceptivos hormonales inyectables (AHI)

En relación a la periodicidad de su aplicación existen en el mercado tres tipos de AHI, los de aplicación trimestral, bimestral y los de aplicación mensual. Tienen acción anticonceptiva al alterar el crecimiento y desarrollo folicular ovárico, así como las características fisicoquímicas del moco cervical.

El uso regular de los AHI tiene una efectividad de alrededor de 0.3 embarazos por cada 100 mujeres en el primer año de uso (un embarazo en cada 333 usuarias).

Los AHI tienen gran aceptabilidad, debida principalmente a la periodicidad de su aplicación. Además, se pueden utilizar en cualquier etapa de la vida reproductiva de la mujer, y se ha reportado que por sus efectos en el endometrio pueden prevenir el desarrollo de lesiones precursoras de cáncer endometrial.

Los AHI no están indicados en adolescentes, pacientes con ciclos menstruales irregulares, fumadoras mayores de 35 años de edad, pacientes con hipertensión arterial sistémica descontrolada, problemas cardíacos obstructivos, cáncer de mama, enfermedad hepática grave o activa, cefalea crónica, crisis convulsivas, embarazo o colecistitis.

Los AHI combinados de aplicación mensual contienen acetato de medroxiprogesterona 25 mg y cipionato de estradiol 5 mg, o enantato de noretisterona 50 mg y valerianato de estradiol 5 mg; se deben inyectar entre el primero al quinto día del ciclo menstrual vía intramuscular profunda, para la aplicación de la segunda

dosis y las consecutivas no se debe esperar el sangrado menstrual y se deben aplicar a los 30 ± 3 días de la aplicación anterior.

Anticonceptivos hormonales inyectables con progestágeno (AHIP)

Los AHIP se administran cada tres meses, y su componente hormonal es el acetato de medroxiprogesterona a razón de 150 mg. La efectividad de los AHIP es de 0.3 embarazos por cada 100 mujeres en el primer año de uso (uno en cada 333). Al igual que el resto de anticonceptivos hormonales, los AHIP alteran la foliculogénesis y las propiedades fisicoquímicas del moco cervical. Los efectos secundarios comunes con este método anticonceptivo son: cambios en el sangrado menstrual, incluyendo goteo leve o sangrado, amenorrea, aumento de peso, retraso en el retorno a la fertilidad, cefalea, aumento en la sensibilidad mamaria, cambios en el estado de ánimo, náuseas, disminución del deseo sexual y acné. Los AHIP están contraindicados en pacientes con cáncer de mama, enfermedad hepática grave o activa, sangrado uterino anormal, crisis convulsivas, embarazo, enfermedad cardíaca obstructiva y trastornos tromboembólicos recientes.

Implantes subdérmicos (IS)

Los IS gozan de gran popularidad, y su aceptabilidad se basa en su larga durabilidad. Su mecanismo anticonceptivo es a través de la inhibición de la ovulación y de la penetración espermática. La efectividad de los IS es alta, reportándose un índice de Pearl de 0 (intervalo de confianza 95% con base en 73 729 ciclos). Las ventajas de los IS es su larga protección anticonceptiva (tres años), gran confiabilidad, independencia para el cumplimiento, rápido retorno a la fertilidad, mejoría de la dismenorrea, buena tolerabilidad e inserción y remoción simple del implante. Sin embargo, la aplicación de los IS requiere de personal capacitado. Los efectos secundarios son: cefalea, náuseas, alteraciones en el patrón menstrual, goteo, sangrado intermenstrual, amenorrea, aumento de peso, acné. Las contraindicaciones del uso de los IS son las mismas que para otros métodos anticonceptivos hormonales. Pueden utilizarse en pacientes con enfermedad benigna de la mama, así como en cualquier etapa de la vida reproductiva, incluyendo la lactancia, cuando se recomienda que el implante sea colocado seis semanas después del parto.

El implante subdérmico con 68 mg de etonorgestrel libera 3-ceto-desogestrel, que es un metabolito activo de la progesterona, con una liberación promedio de 60 a 70 μg de etonorgestrel las primeras seis semanas, hasta 25 a 30 μg al final del tercer año. El IS debe colocarse en condiciones asépticas en el lado interno del brazo no dominante 6 a 8 cm por arriba del codo en el surco bicipital medial (entre el bíceps y el tríceps). Bajo anestesia local, se inserta el trocar y se dispara

el implante en la capa subdérmica, el cual puede retirarse cuando la paciente lo solicite, permanecer tres años, quitar o cambiar. Para retirarlo, en condiciones asépticas y con anestesia local se localiza el extremo de implante, se hace una incisión con hoja de bisturí, se empuja el extremo del implante, se secciona la cápsula y se extrae con pinzas de mosco.

Anillo vaginal (AV)

Es una variante de los métodos anticonceptivos hormonales no orales; consta de un dispositivo de silicón hueco de 5.5 cm de diámetro y 85 mm de grosor a base de progesterona combinado con estrógenos, el cual libera dosis bajas de estrógeno (etinil–estradiol 15 µg/día) y progestágeno (levonorgestrel 120 µg/día). El AV es de uso continuo (durante 21 días), y se debe cambiar cada tres semanas, recomendándose una semana de descanso. La eficacia, las indicaciones, las contraindicaciones y los efectos secundarios del AV son semejantes a los de los anticonceptivos orales combinados. Sus ventajas son: se evitan fluctuaciones diarias, así como el primer paso hepático y es un método cómodo, fácil de usar, y al discontinuar su uso se recupera rápidamente la fertilidad.

Parche anticonceptivo

El parche hormonal anticonceptivo se aplica sobre la piel, el cual libera 20 µg de etinil estradiol/día y 150 µg de norelgestromina/día que se absorben a través de la vía transdérmica; puede aplicarse sobre la piel del abdomen, la parte superior de la espalda o la cara externa del brazo, y debe permanecer por siete días en el lugar en que la paciente decida ponérselo y cambiarlo cada semana, iniciando dentro de los primeros cinco días del ciclo menstrual. El índice de Pearl de este método es de 1.24. Los efectos secundarios del parche son similares a los de los AOC.

Anticoncepción oral de emergencia (AOE)

La contracepción poscoito o contracepción de emergencia consiste en la administración de AOC inmediatamente después de tener un coito sin protección, con el objetivo de prevenir un embarazo no deseado. La administración poscoital de dosis altas de AOC interfiere directamente en la ruptura folicular y la ovulación, por lo que no se interrumpe de ninguna manera un embarazo ya existente.

La AOE utilizada de manera adecuada previene aproximadamente tres cuartas partes de los embarazos no deseados. El riesgo de embarazo después de un coito sin protección en la segunda o tercera semana del ciclo menstrual es en promedio de 8%; si se usa AOE el porcentaje disminuye a 2%. Cuanto más pronto se utilice la contracepción oral de emergencia se obtendrán mejores resultados.

Cuadro 14-1.

Fármaco y nombre comercial	Número de pastillas dentro de las 72 h	Número de pastillas 12 h más tarde
Anticonceptivos orales con progestágeno. 75 µg de norgestrel o desogestrel (Mecilon®, Cerazette®).	20	20
Anticonceptivos orales combinados de dosis bajas, 0.15 o 0.25 mg de levonorgestrel o 0.5 mg de norgestrel más 30 µg de etinil estradiol (Microgynon®)	4	4
Anticonceptivos orales combinados dosis estándar 0.125 o 0.25 mg de levonorgestrel o 0.5 mg de norgestrel más 50 µg de etinil estradiol (Microgynon-50®)	2	2
Levonorgestrel 0.75 mg (Postinor-2®)	1	1

La AOE no debe utilizarse como método de planificación familiar, ya que se recomienda únicamente en situaciones de emergencia, como son violación, rotura del condón, expulsión del DIU, cuando se ha olvidado tomar dos o más pastillas anticonceptivas, o el coito ha ocurrido sin contracepción alrededor de los días ovulatorios y se quiere evitar el embarazo.

La AOE se debe iniciar dentro de las 72 h después del coito sin protección anticonceptiva, de acuerdo al siguiente diagrama, y repetir la dosis 12 h después de haber iniciado el esquema (cuadro 14-1).

Los anticonceptivos orales con progestágeno tienen mejor tolerancia y aceptabilidad, y han mostrado mejores resultados que los anticonceptivos orales combinados para la contracepción de emergencia.⁶

Los efectos secundarios de la AOE son: náuseas, vómitos y distensión abdominal. En un porcentaje importante de pacientes el próximo periodo menstrual se atrasará o adelantará.

Dispositivo intrauterino (DIU)^{7,8}

El dispositivo intrauterino está compuesto por un marco plástico pequeño y flexible, que con frecuencia lleva una cubierta de cobre o una hormona esteroide; los más comunes y más utilizados son:

- TCu-380A: portador de cobre
- MLCu-375: DIU *multiload* portador de cobre en dos versiones: largo y corto.
- DIU liberador de hormona (progestágeno).

El mecanismo anticonceptivo del DIU es secundario a inflamación crónica, la cual altera el transporte espermático y la receptividad endometrial. Adicional-

mente, el cobre tiene un efecto ionizante en los espermatozoides que altera la cadena respiratoria.

La efectividad del DIU es de 0.6 a 0.8 embarazos por cada 100 mujeres durante el primer año de uso (uno en cada 125 a 170), y su duración puede ser hasta de cinco años. El DIU es uno de los métodos anticonceptivos mejor aceptados, pero se contraíndica ante sospecha de embarazo, así como en pacientes con sangrado vaginal anormal, enfermedad inflamatoria pélvica, cervicovaginitis, cáncer cervicouterino, cáncer endometrial, cáncer de ovario, enfermedad trofoblástica y en mujeres con hipersensibilidad al cobre.

Los efectos secundarios comunes con el DIU son alteraciones en el patrón menstrual durante los primeros tres meses de uso y dismenorrea leve.

A excepción de las contraíndicaciones antes enunciadas, el DIU puede utilizarse a lo largo de la etapa reproductiva de la mujer y puede colocarse en cualquier momento del ciclo menstrual o en el puerperio.

Aunque la colocación del DIU requiere de capacitación, ésta es sencilla. Se recomienda realizar una revisión ginecológica un mes después de su colocación, la autorrevisión después de cada periodo menstrual, y una revisión médica cada seis meses.

El DIU liberador de hormona contiene levonorgestrel que se libera a razón de 65 µg diarios directamente en la cavidad uterina, y su efectividad es similar al DIU que contiene cobre. Sin embargo, el DIU con levonorgestrel, por sus efectos endometriales, disminuye la cantidad de sangrado menstrual, que pudiera representar una ventaja adicional en pacientes con hipermenorrea.

Métodos de barrera⁴

Condón

El condón o preservativo es una funda o cubierta que se coloca en el pene previamente a la penetración vaginal; la mayoría de los condones están hechos de látex delgado, algunos están recubiertos de un lubricante o un espermicida, y se encuentran disponibles en diferentes tamaños, formas, colores y texturas.

Los condones son moderadamente efectivos para prevenir el embarazo; cuando se usan de la manera común la tasa de falla es de 14 embarazos por cada 100 mujeres en el primer año de uso (uno de cada ocho); y cuando se usan correctamente todas las veces tres embarazos por cada 100 mujeres en el primer año de uso (uno de cada 33). La principal ventaja del uso del preservativo como método de planificación familiar es que coadyuva en la prevención de enfermedades de transmisión sexual y probablemente también de cáncer cervicouterino. Además, se ha utilizado con éxito en el manejo de la eyaculación prematura.

Aunque es sumamente raro, el condón puede ocasionar escozor en usuarios con alergia al látex, y algunos usuarios han manifestado disminución en la sensibilidad del pene durante el coito.

Condón femenino

El condón o preservativo femenino es una funda delgada y transparente hecha de plástico suave que previamente a la penetración peneana se coloca en la vagina; antes del coito la mujer coloca el extremo cerrado de la funda en el fondo de la vagina, este extremo cerrado tiene un anillo extirpable y flexible para facilitar su inserción. El otro anillo flexible, más grande y que está en el extremo abierto de la funda, queda fuera de la vagina; está diseñado para usarse una sola vez.

La eficacia de este método es de 21 embarazos por cada 100 mujeres en el primer año de uso cuando se usa de manera común, y cinco embarazos por cada 100 mujeres en el primer año de uso cuando se usa en forma correcta y consistente.

Sus principales ventajas son que es un método controlado por la mujer y que previene algunas enfermedades de transmisión sexual. Sin embargo, es un método costoso, poco accesible, y es moderadamente efectivo cuando se usa de manera común.

Métodos de barrera vaginales

Se denomina así a una serie de sustancias que poseen propiedades anticonceptivas y que se colocan dentro de la vagina poco antes del coito. Entre estos se encuentran sustancias espermicidas, cuya presentación habitual es en supositorios, tabletas espumantes, jaleas o cremas, y el diafragma, que está constituido por una pequeña cúpula de hule que cubre el cuello uterino y el capuchón cervical, y es similar al diafragma, pero más pequeño.

Los métodos de barrera tienen propiedades espermicidas o funcionan como barreras físicas que impiden el ascenso espermático a través del tracto genital femenino bajo.

La efectividad de los métodos de barrera vaginales por cada 100 mujeres durante el primer año de uso se muestra en el cuadro 14-2.

Los métodos de barrera vaginales son controlados por la mujer, ayudan a prevenir la enfermedad inflamatoria pélvica y ofrecen contracepción sólo cuando se requiere. Sin embargo, su uso es poco práctico y por ello tienen baja aceptabilidad y una efectividad limitada.

Métodos basados en el conocimiento de la fertilidad⁴

Estos métodos incluyen todas las pautas anticonceptivas que se basan en el conocimiento del ciclo menstrual y del periodo de riesgo o ventana de fertilidad alrededor de la ovulación.

Cuadro 14-2.

	Espermicidas	Diafragma	Capuchón cervical en mujeres sin hijos	Capuchón cervical en mujeres con hijos
Usados de la manera común	26 medianamente efectivos (uno en cada cuatro)	20 medianamente efectivos (uno en cada cinco)	20 medianamente efectivos (uno en cada cinco)	40 muy poco efectivos (uno en cada dos o tres)
Usados en forma correcta y consistente	6 efectivos (uno en cada 17)	6 efectivos (uno en cada 17)	9 efectivos (uno en cada 11)	26 medianamente efectivos (1 en cada 4)

Cálculo por calendario

1. Se pueden contar los días del calendario para identificar el comienzo y el final del periodo fértil, y registrar el número de días de cada ciclo al menos durante seis meses; el primer día de sangrado menstrual siempre se cuenta como el día uno.
2. La mujer sustrae 18 del número de días de duración del ciclo más corto que tiene en su registro, esto le indica cuál es el día aproximado de inicio de su periodo fértil, luego sustrae 11 días del ciclo más largo que tiene en su registro, que le indica el último día de su periodo fértil, ejemplo:
Si los ciclos en su registro varían de 26 a 32 días:
 $26 - 18 = 8$. Comienza a evitar el coito sin protección el día 8.
 $32 - 11 = 21$. Vuelve a practicar el coito sin protección después del día 21.

Cuando el aprendizaje del cálculo por calendario es significativo, la efectividad de este método es de nueve embarazos por cada 100 mujeres en el primer año de uso (uno en cada 11).

Secreciones cervicales

Este método se basa en los cambios fisicoquímicos que sufre el moco cervical a lo largo del ciclo menstrual, ya que alrededor de la ovulación el moco cervical se incrementa en cantidad y aumenta su viscosidad.

1. La mujer revisa si tiene secreciones cervicales cada día después de terminado el sangrado vaginal, puede que sienta humedad en la abertura vaginal o que después de introducir los dedos a través de la vagina identifique cambios en el moco cervical.

2. Las secreciones tienen un día en el que alcanzan su punto máximo, son “más resbalosas, estirables y húmedas”.
3. Pasados algunos días las secreciones se tornan pegajosas, pastosas o tienen consistencia de migas, o bien no presenta secreción alguna; se pueden tener relaciones sin protección, hasta que el sangrado menstrual comience.

Cuando el aprendizaje del método de las secreciones cervicales es significativo, la efectividad es de tres embarazos por cada 100 mujeres en el primer año de uso (uno en cada 33).

Temperatura basal

Este método se basa en el efecto termogénico que se presenta alrededor de la ovulación, y resulta de la liberación de hormona luteinizante y del incremento de la producción de progesterona.

1. La mujer debe tomar la temperatura de la misma manera, ya sea oral, vaginal o rectal a la misma hora todas las mañanas antes de levantarse.
2. La temperatura se incrementa en alrededor de 0.2 a 0.5 °C alrededor del tiempo en que ocurre la ovulación.
3. Se debe evitar el coito desde el primer día de sangrado hasta que la temperatura suba por encima de la temperatura normal y se mantenga elevada por tres días enteros.
4. Una vez que esto haya pasado, la pareja puede reiniciar sus relaciones sexuales sin protección.

Cuando el aprendizaje del método de la temperatura basal es significativo la efectividad es de un embarazo por cada 100 mujeres, lo cuál significa que el coito tuvo lugar únicamente después de la ovulación y antes del próximo periodo menstrual.

Las principales desventajas de los métodos anticonceptivos basados en el conocimiento de la fertilidad es que requieren consejería médica dirigida que sólo se alcanza a través del aprendizaje significativo, y que estos métodos no se pueden usar en pacientes que presentan periodos menstruales irregulares.

Método de la lactancia–amenorrea (MELA)⁴

El MELA, que ha retomado auge, consiste en adaptar las bondades de la lactancia materna como método de planificación temporal, ya que brinda protección natural contra un nuevo embarazo y promueve la iniciación del uso de otro método. Sin embargo, la mujer lactante sólo se encontrará protegida cuando 85% de la ali-

mentación del bebé esté constituida por leche materna y la frecuencia de la lactancia sea tanto de día como de noche, y que además la paciente se encuentre en amenorrea y el bebé tenga menos de seis meses de edad. Si se llenan estas premisas, la lactancia por sí misma inhibirá el eje hipotálamo–hipófisis–ovario, y con ello las posibilidades de ovulación serán mínimas.

La efectividad del MELA, si se usa en forma común, es de dos embarazos por cada 100 mujeres en su primeros seis meses después del parto (uno en cada 50); y si se usa en forma correcta y consistente la efectividad es de 0.5 embarazos por cada 100 mujeres en los primeros seis meses después del parto (uno de cada 200). Sus principales ventajas es que es un método natural de gran aceptabilidad cuando la paciente lacta de manera voluntaria, por lo que se promueve la lactancia y puede aplicarse inmediatamente después del parto.

Métodos definitivos⁴

Oclusión tubaria bilateral (OTB)

La esterilización femenina a través de la OTB provee contracepción permanente a las mujeres con paridad satisfecha. Es un procedimiento quirúrgico que se realiza con anestesia regional o local con sedación. Se puede realizar en el posparto inmediato o en cuanto la mujer lo decida (intervalo). Las técnicas más utilizadas son Pomeroy modificada, que consiste en pinzar, ligar y cortar las salpinges en la unión del tercio externo con el tercio medio con catgut crómico del 0; Ushida, que consiste en pinzar las salpinges en la unión del tercio externo con el tercio medio, instilar solución salina para hidrodisechar únicamente la tuba uterina, respetando el mesosálpinx, y posteriormente pinzar, ligar y cortar la tuba, cerrar el peritoneo, dejando sepultado el cabo proximal; Kroenner, que consiste en pinzar, ligar y cortar las salpinges a nivel de la fimbria, también llamada fimbrectomía, con catgut crómico del 0.

La OTB es un método de planificación familiar definitivo, sumamente efectivo. En el primer año después del procedimiento la tasa de efectividad es de 0.5 embarazos por cada 100 mujeres (uno en cada 200 mujeres). En los siguientes 10 años después del procedimiento la efectividad es de 1.8 embarazos por cada 100 mujeres (uno en cada 55 mujeres). Las técnicas más efectivas son la de Ushida y la de Kroenner. La principal desventaja de la OTB es que es un procedimiento quirúrgico que conlleva los riesgos propios de la anestesia y la cirugía, por lo que se contraindica en mujeres con riesgo quirúrgico–anestésico elevado.

Vasectomía

La vasectomía provee contracepción permanente en las parejas que tienen paridad satisfecha, y en la cual el varón participa de manera voluntaria y activa en

la decisión tomada. Es un procedimiento quirúrgico en el que se interrumpe el paso de los espermatozoides al exterior mediante la ligadura y el corte de los conductos deferentes. La efectividad de la vasectomía es de 0.15 embarazos por cada 100 hombres en el primer año después del procedimiento (uno en cada 700). Para asegurar esta efectividad se recomienda el uso de preservativo hasta completar 20 eyaculaciones o durante los primeros tres meses posteriores a la realización del procedimiento. Después de la vasectomía no disminuye el placer sexual en el hombre, ya que las glándulas accesorias sexuales contribuyen a la mayor parte del eyaculado y, comparada con la OTB, la vasectomía es más efectiva. Como todo procedimiento quirúrgico, la vasectomía tiene los riesgos asociados a la anestesia y a la cirugía misma. Las complicaciones menores a corto plazo que comúnmente ocurren son: leve malestar por dos o tres días, dolor en escroto, así como edema o ligera equimosis. Existen otros métodos anticonceptivos dirigidos al varón, como son la píldora masculina y las vacunas anticonceptivas, los cuales actualmente están aún en fase de investigación experimental.⁹

Elección del método anticonceptivo en la paciente con diabetes

El método anticonceptivo de elección en la paciente diabética dependerá principalmente de la edad, la paridad, la evolución y el control actual de la diabetes, de los riesgos inherentes a cada una de las opciones anticonceptivas con las que se cuenta en la actualidad y, por supuesto, de las preferencias socioculturales de la pareja, las cuales repercuten de manera directa en la adherencia y eficacia del método. Aunque en todas las pacientes diabéticas en edad reproductiva es prioritario considerar un método anticonceptivo, en la adolescente con diabetes se debe hacer más énfasis, ya que en esta etapa coexiste un riesgo obstétrico considerable, además de un mayor descontrol metabólico. Previo al inicio de cualquier método anticonceptivo en la paciente diabética se debe realizar una historia clínica completa, haciendo énfasis en los siguientes parámetros de importancia:¹⁰

- a. Antecedentes heredofamiliares de diabetes.
- b. Antecedentes personales patológicos: síndrome de ovarios poliquísticos, historia de diabetes gestacional (pérdidas fetales, malformaciones congénitas, productos macrosómicos), obesidad (índice de masa corporal ≥ 30), hipertensión arterial sistémica y evolución de la diabetes (duración, tipo de diabetes, tratamientos) y estado actual:
 - Complicaciones agudas, incluyendo infecciones, cetoacidosis o hipoglucemia.
 - Complicaciones crónicas: retinopatía, neuropatía, hipertensión arterial sistémica, enfermedad vascular aterosclerótica, y nefropatía.

- Manejo actual de la diabetes: régimen de insulina, agentes hipoglucemiantes, terapia nutricional y actividad física.
 - Condiciones médicas concomitantes y tratamientos complementarios.
- c. Exploración física inicial, que debe incluir:
1. Antropometría: peso, talla, índice de masa corporal (kg/talla)² e índice cintura-cadera.
 2. Constantes vitales: tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura.
 3. Exploración de fondo de ojo.
 4. Descartar neuropatía, especialmente autonómica, cuando el tiempo de evolución de la diabetes sea superior a los 20 años.
 5. Evaluación cardiovascular con electrocardiograma de reposo. En las mujeres con varios factores de riesgo cardiovascular asociados a la diabetes (como la nefropatía establecida, la dislipidemia, la hipertensión arterial sistémica, y el tabaquismo) debe buscarse alteraciones vasculares coronarias mediante prueba de esfuerzo y ecocardiografía.
 6. Pruebas de función tiroidea. Sobre todo en mujeres con diabetes tipo 1 o en pacientes con obesidad.
 7. Evaluación del control metabólico y detección de complicaciones a órganos blanco a través de parámetros paraclínicos, que deben de incluir biometría hemática completa, pruebas de coagulación, plaquetas, hemoglobina glucosilada, urea, creatinina ácido úrico, perfil lipídico, pruebas de función hepática y examen general de orina.

Es importante resaltar que no existe un método específico de anticoncepción en la mujer diabética, por lo que se recomienda que el método anticonceptivo en este grupo de pacientes sea elegido de acuerdo a los siguientes criterios:¹⁴

1. Tipo de método (temporal o definitivo), el cual está en relación directa a las necesidades de paridad de la pareja.
2. Duración de la diabetes, así como estado metabólico actual.
3. Complicaciones actuales de la diabetes.
4. Índice de masa corporal.
5. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular coronaria.

ANTICONCEPTIVOS ORALES EN LA PACIENTE CON DIABETES

De acuerdo a los criterios de elegibilidad publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS),¹¹ los anticonceptivos orales combinados y los anticon-

ceptivos inyectables combinados sólo están contraindicados en las pacientes diabéticas con más de 20 años de evolución o que presenten vasculopatía agregada.

Se ha reportado que el estrógeno que contienen los anticonceptivos orales combinados (AOC) incrementa los niveles séricos de glucosa y disminuye la sensibilidad a la insulina. En contraposición, el componente progestacional incrementa la producción de insulina. Sin embargo, el uso de AOC en pacientes diabéticas con adecuado control metabólico no aumenta significativamente el riesgo de descontrol metabólico o el de complicaciones asociadas a la evolución de la diabetes. A pesar de su gran eficacia, no se aconseja emplear los AOC de dosis altas en mujeres diabéticas, ya que incrementan el riesgo de complicaciones cardiovasculares y trombosis asociadas al contenido estrogénico, ya que el etinilestradiol altera la cascada de coagulación y el sistema renina-angiotensina. Además, estos eventos patológicos se potencian en pacientes diabéticas con otros factores de riesgo adicionales, como son el tabaquismo, la migraña, la hipertensión arterial y la obesidad.¹²

En este contexto, los AOC de dosis bajas pueden ser un método de elección en mujeres diabéticas menores de 35 años de edad, no fumadoras, con un buen control metabólico y sin comorbilidad.¹¹

En la mujer diabética con historia de candidiasis de repetición debe reconsiderarse la toma de AOC, ya que las infecciones micóticas repetitivas regularmente se asocian con un pobre control metabólico.

Otras opciones hormonales anticonceptivas en pacientes diabéticas con buen control metabólico son el anillo vaginal y el parche hormonal, los cuales tienen un mínimo efecto en el metabolismo de los carbohidratos.

Los progestágenos orales o inyectables pueden ser de utilidad en pacientes diabéticas con contraindicaciones de AOC. Algunos progestágenos pueden incrementar el riesgo de trombosis, aunque este incremento es sustancialmente menor que con los AOC.

Los progestágenos inyectables y el implante subdérmico son una buena opción en las pacientes diabéticas; sin embargo, con ambos puede afectarse la glucemia, por lo que se debe realizar un monitoreo continuo de la misma y ajustar el medicamento en caso necesario.¹³

CONTRACEPCIÓN DE EMERGENCIA

El uso de anticonceptivos orales con progestágenos como contracepción de emergencia no se contraindica en la paciente diabética, pero debe ser un recurso excepcional y no habitual. Se debe citar posteriormente a la mujer en 15 días para su valoración, para iniciar consejo sobre el método anticonceptivo más adecuado.

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS EN LA PACIENTE DIABÉTICA

EL DIU con cobre o levonorgestrel no ha mostrado tener repercusiones metabólicas. Es un método temporal y de gran aceptabilidad, el cual ha mostrado una tasa de falla de alrededor de 1% en pacientes diabéticas. La OMS recomienda el DIU en mujeres con diabetes mellitus con o sin morbilidad adicional, y lo considera como el método anticonceptivo de elección por su seguridad.¹⁴

En relación al efecto del levonorgestrel en el metabolismo en la mujer diabética no se han observado efectos y no existen diferencias entre el requerimiento de insulina diaria, los niveles de hemoglobina glucosilada y los niveles de glucosa sanguínea después de 12 meses de uso en pacientes diabéticas.¹⁵

Métodos de barrera (condón femenino y masculino, diafragma y espermicidas)¹⁶

Son métodos ideales para las mujeres diabéticas que quieren evitar la gestación, jóvenes, nulíparas, sin pareja estable y con diferentes compañeros sexuales, ya que además tienen un efecto protector contra las enfermedades de transmisión sexual. No existen contraindicaciones para su uso, pero el rango de falla es considerable, ya que su evaluación típica anual reporta una falla de hasta 20%.¹⁷

Métodos naturales (ritmo, moco cervical)

Los métodos naturales en pacientes diabéticas no son aconsejables por su bajo índice de efectividad, y por las alteraciones menstruales que puedan presentar este grupo de pacientes.

MELA (Método exclusivo de lactancia–amenorrea)

Las madres diabéticas deben superar más dificultades para iniciar e instaurar la lactancia que las madres sanas. Es raro que la diabetes incapacite para amamantar, por lo que si no existen contraindicaciones médicas, el MELA es un método altamente recomendable en pacientes diabéticas.

Métodos definitivos en pacientes con diabetes¹⁷

Regularmente es un método escogido por pacientes con paridad satisfecha o con complicaciones inherentes a la diabetes, tales como insuficiencia renal o complicaciones oculares, en las que el riesgo obstétrico es elevado.

Deben tenerse precauciones extras por los riesgos de hipoglucemia o cetoacidosis durante el procedimiento quirúrgico, y el aumento en el riesgo de presentar infecciones en el sitio quirúrgico.

Actualmente, la esterilización mediante la inserción transhisteroscópica de un *stent* (Essure) en los ostium tubarios, bajo sedación y anestesia local; es una opción en pacientes diabéticas ya que es método irreversible, con un porcentaje muy bajo de falla, así como de complicaciones inherentes al procedimiento.

CONCLUSIONES

El asesoramiento adecuado sobre el uso de los diferentes métodos de planificación familiar voluntaria en la paciente con diabetes no sólo es importante para prevenir los embarazos no deseados y reducir el riesgo de morbilidad materno-fetal, sino también para evitar los posibles y potenciales efectos secundarios de las diferentes opciones anticonceptivas.

No existe un método anticonceptivo ideal para la paciente diabética, ni tampoco algún método absolutamente contraindicado en este grupo de pacientes. El método de elección deberá ser individualizado a las necesidades en cada paciente y estar basado en una historia clínica completa, en donde sobresale el estado actual de la diabetes, el tratamiento y las complicaciones de la misma.

En este contexto y con base en la literatura las evidencias señalan que:

- En pacientes diabéticas con adecuado control metabólico el dispositivo intrauterino con cobre o levonorgestrel, es un método anticonceptivo temporal recomendable por su aceptabilidad, seguridad y nulos efectos metabólicos.
- Los anticonceptivos orales de bajas dosis pueden ser recomendados en pacientes diabéticas menores de 35 años de edad, no fumadoras, con un control metabólico adecuado y sin complicaciones cardiovasculares ostensibles.
- Por su baja efectividad, los métodos naturales y de barrera no son recomendables en pacientes con diabetes.
- En pacientes diabéticas con paridad satisfecha la oclusión tubaria bilateral es un método definitivo efectivo y recomendable. Sin embargo, es un procedimiento quirúrgico que no está exento de complicaciones, por lo que es prudente individualizar y equilibrar su riesgo-beneficio.

Finalmente, es importante resaltar que la planificación familiar es una estrategia de control demográfico poblacional que tiene como objetivo contribuir a mantener la armonía biosicosocial de las parejas a través de la decisión voluntaria del número de hijos, que uno de los aspectos principales de éxito es la consejería del personal

de la salud, y que la elección del método de anticoncepción por la pareja debe estar basada en el conocimiento de cada uno de los métodos disponibles en el medio, su aceptabilidad y eficacia, además de las preferencias culturales de la paciente.

REFERENCIAS

1. **Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H:** Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047–1053.
2. **Teal SB, Ginosar DM:** Contraception for women with chronic medical conditions. *Obstet Gyn Clin N Am* 2007;34:113–126.
3. **Postlethwaite D, Sinclair F, Armstrong M, Lantzman E et al.:** Provision of contraceptive services to diabetic women of reproductive age. *Contraception* 2009;80 (18):194–226.
4. **Pérez Molina A, Martínez Rodríguez OA:** Planificación familiar. En: *Fundamentos en ginecología y obstetricia*. Asociación de Médicos Especialistas del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3. 1ª ed. Cap. 11. México, Méndez, 2004:91–2.111.
5. **Mishell DR:** State of the art in hormonal contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190 (Suppl 4):S1–S4.
6. **Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser IS:** Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation a pilot study. *Contraception* 2007;75:112–118.
7. **Cox M, Blacksell SE:** Clinical performance of the Nova–T380 IUD in routine use by the UK Family planning and reproductive health research network: 12–month report. *Br J Fam Plann* 2000;26:148–151.
8. **Chrisman C, Ribeiro P, Dalton VK:** The levonorgestrel–releasing intrauterine system: an updated review of the contraceptive and no contraceptive uses. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50:886–897.
9. **Grimes DA et al.:** Steroid hormones for contraception in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD004316.
10. **Mahmud M, Mazza D:** Preconception care of women with diabetes: a review of current guidelines recommendations. *Bio Med Central Women's Health* 2010;10(5):1–7.
11. World health Organization: *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 3ª ed. 2004. www.who.int/reproductive-health.
12. **Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C et al.:** The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 1990;323:1375–1381.
13. **Baillargeon JP, McClishe DK, Essah PA, Nestler JE:** Association between current use of low–dose contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta–analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3863–3870.
14. **Kimmerle R, Heinemann L, Berger M:** Intrauterine devices are safe and effective contraceptives for type I diabetic women. *Diabetes Care* 1995;18:1506–1507.
15. **Rogovskaya S, Rivera R, Grimes DA et al.:** Effect of a levonorgestrel intrauterine system on women with type 1 diabetes: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:811–815.
16. FHI's Quarterly Health Bulletin Network: Chronic disease and contraceptive use. *Fam Health Intern* 1999;19(2).
17. **Curtis KM, Chrisman CE, Peterson HB,** WHO Program for Mapping Best Practices in Reproductive Health: Contraception for women in selected circumstances. *Obstet Gynecol* 2002:1100–1112.

Historia de diabetes gestacional: una excelente oportunidad para prevenir diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerosa

J. Miguel Escalante Pulido, Víctor Manuel Fletes Rábago

INTRODUCCIÓN

La diabetes gestacional (DG) se define actualmente como la intolerancia a la glucosa de grado variable que aparece o se reconoce por primera vez durante el embarazo.¹

Es una complicación muy frecuente del embarazo, ya que se presenta en aproximadamente de 4 a 7% de los embarazos, representando hasta 90% de todos los casos de diabetes mellitus que se diagnostican durante el mismo.² La tasa de incidencia de DG se ha incrementado en todos los grupos étnicos, siendo un reflejo del aumento en la prevalencia de obesidad y de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la población general. Se ha establecido que tanto la obesidad como la historia familiar de DM2 representan importantes factores de riesgo para el desarrollo de DG.³

A corto plazo la DG se ha asociado con un incremento en el riesgo de eventos obstétricos adversos, especialmente aquellos relacionados con macrosomía fetal, distocia de hombro, lesiones durante el parto e incremento en la tasa de cesáreas.^{4,5} Aunque la mayoría de las mujeres con DG al concluir el embarazo presenta una tolerancia a la glucosa normal, permanece con un alto riesgo de desarrollar subsecuentemente enfermedades metabólicas diversas. Por ejemplo, el desarrollo de DM2 es significativamente mayor en este grupo de mujeres que en aquellas sin historia de DG. De hecho, las mujeres que cursan con DG tienen frecuentemente características metabólicas propias del síndrome metabólico,⁶ como hipertensión arterial, dislipidemia y microalbuminuria, por lo cual la posibilidad

de desarrollar posteriormente fenómenos de aterosclerosis se incrementa considerablemente.

Por lo tanto, es indispensable que todas las mujeres con historia de DG, especialmente en países como México, sean evaluadas una vez finalizado su embarazo y sean incluidas en un programa estructurado de seguimiento a largo plazo, con la finalidad de prevenir en forma efectiva la aparición tanto de DM2 como de enfermedad cardiovascular aterosclerosa.

Este documento enfatiza la evidencia existente con respecto a la asociación entre la historia de DG y el desarrollo posterior de DM2 y enfermedad cardiovascular aterosclerosa. Asimismo, se describen todas aquellas estrategias de las que se dispone en la actualidad para prevenir estas anomalías, destacando la importancia que tiene el cambio en el estilo de vida en este grupo poblacional.

HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA EN EL EMBARAZO

Para entender de mejor manera las implicaciones a largo plazo de la DG, primero se debe conocer con precisión la homeostasis de la glucosa en el embarazo y las alteraciones que generan el desarrollo de DG.

El embarazo se caracteriza por una compleja adaptación endocrino–metabólica que incluye una alterada sensibilidad a la insulina, con un incremento compensatorio en la respuesta de la célula beta pancreática; esto ocasiona un discreto aumento en las concentraciones de glucosa (especialmente después de la ingesta de alimentos), con cambios en las concentraciones circulantes de ácidos grasos libres, triglicéridos, colesterol y fosfolípidos.⁷

Estos cambios representan una adaptación indispensable y necesaria para obtener la energía que demanda el feto y preparar a la madre para al evento obstétrico y la lactancia. De hecho, la resistencia a la insulina que se evidencia durante el embarazo es un evento completamente fisiológico que favorece el aporte de la glucosa hacia el feto. Esta reducida utilización de glucosa por los tejidos periféricos de la madre genera cambios en su metabolismo energético, para ir de un aprovechamiento primordialmente de carbohidratos hacia sustratos diferentes (como los ácidos grasos), redireccionando los carbohidratos hacia los tejidos fetales.⁸

Esta resistencia a la insulina que se desarrolla durante el embarazo es muy similar a la observada en la DM2, con una deficiente acción de la insulina a nivel posreceptor, con alteraciones que involucran el transporte de glucosa y el metabolismo intracelular en los tejidos insulinosensibles.⁹ El grado de resistencia a la insulina parece estar influenciado por la obesidad y los factores hereditarios. De hecho, las mujeres obesas (índice de masa corporal > 30 kg/m² o un peso > 150%

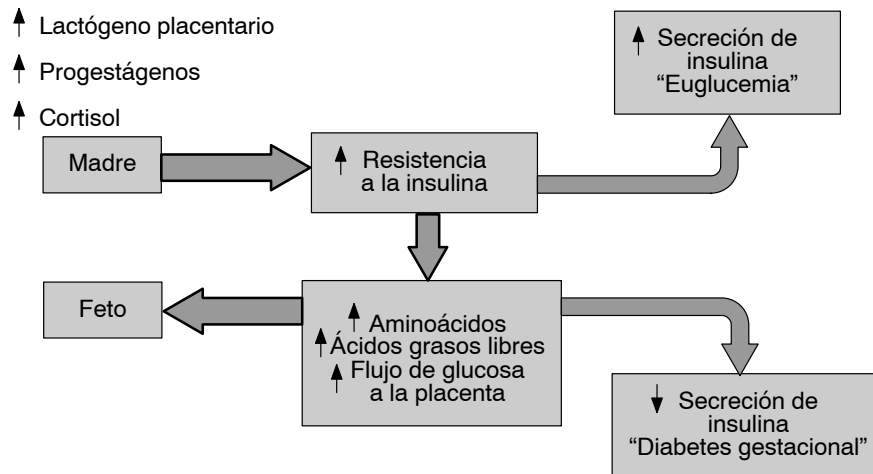


Figura 15-1. Adaptación endocrino-metabólica para obtener la energía que demanda el feto.

del peso ideal) tienen una incidencia de DG entre 1.4 a 20 veces mayor que aquellas mujeres con peso corporal normal.¹⁰

Pero, a pesar de esta resistencia a la insulina, la homeostasis de la glucosa se mantiene completamente estable en un embarazo normal, debido principalmente al incremento compensatorio en la secreción de insulina. Sin embargo, la hiperglucemia se hace evidente tan rápido como la secreción de insulina por las células beta del páncreas empieza a declinar y es incapaz de compensar la resistencia a la insulina (figura 15-1).

Si bien es cierto que los mecanismos específicos tanto de la alteración en la secreción de insulina como su deficiente acción permanecen aún desconocidos, las modificaciones endocrinológicas que acompañan al embarazo contribuyen de manera fundamental a estos trastornos. Los cambios en la función de la célula beta ocurren en paralelo con el desarrollo de la unidad feto-placentaria y la producción local de hormonas, como los estrógenos, la progesterona, el cortisol, la somatotropina coriónica humana, el lactógeno placentario, la prolactina y la hormona del crecimiento (cuadro 15-1). Se ha demostrado que estas hormonas inducen profunda resistencia a la insulina tanto *in vivo* como *in vitro*.¹¹ Asimismo, la elevación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que es un marcador inflamatorio, predice con mayor precisión que las hormonas gestacionales, el lactógeno placentario o los mismos esteroides, el deterioro progresivo de la acción de la insulina durante el embarazo.¹²

En las mujeres con DG la deficiente utilización de glucosa mediada por la insulina y el inadecuado incremento en la primera fase de secreción de insulina son

Cuadro 15–1. Hormonas asociadas con modificaciones en la secreción y acción de la insulina

Hormona implicada	Modificaciones metabólicas
Estrógenos	↑ concentración de insulina ↑ ligadura de insulina
Progesterona	↓ transporte de glucosa ↓ ligadura de insulina
Cortisol	↓ supresión de la gluconeogénesis hepática ↑ resistencia insulina ↓ fosforilación en el receptor de insulina ↓ receptor de insulina sustrato–1
Lactógeno placentario	
Hormona del crecimiento	
Prolactina	↓ sensibilidad a la insulina ↑ secreción de insulina ↑ síntesis de insulina ↑ la utilización y oxidación de la glucosa ↑ metabolismo del AMPc ↑ número de células β ↑ masa de células β
Glucagón	↑ resistencia a la insulina

las alteraciones metabólicas iniciales en la homeostasis de la glucosa, que ocasionan excursiones en las concentraciones de glucosa plasmática después de los alimentos o durante la curva de tolerancia oral a la glucosa, y se ha considerado que la pérdida de la primera fase de secreción de insulina en estas mujeres se reduce hasta en 67%, al compararse con las mujeres que cursan con un embarazo normal.¹³

DIABETES GESTACIONAL: RIESGO PARA EL DESARROLLO POSTERIOR DE DIABETES MELLITUS

Aunque después del evento obstétrico la mayoría de las mujeres con historia de DG retorna a cifras normales de glucosa, para la mayoría de los médicos clínicos esta entidad representa una etapa temprana de la misma diabetes mellitus. Esto es debido a que hay una estrecha asociación entre la DG y la DM2, y a que ambas condiciones comparten varios factores de riesgo (como una importante historia familiar de diabetes mellitus, sobrepeso, edad avanzada, grupo étnico, dislipidemia, etc.), lo cual sugiere un fuerte componente genético entre ambas. De hecho,

las mujeres con DG presentan alelos fuertemente relacionados con el desarrollo de DM2.¹⁴ Se ha establecido que las principales asociaciones entre DG y DM2 son las siguientes:

- La DG suele diagnosticarse en la semana 24 del embarazo, periodo en que se incrementa la resistencia a la insulina.
- Las cifras de glucosa en ayunas suelen estar elevadas, inclusive antes del embarazo.
- Es evidente un defecto a nivel del receptor de insulina.
- Durante el embarazo complicado con DG se recomienda la terapia con insulina para reducir los periodos de hiperglucemia, principalmente posprandial.
- La obesidad precede un embarazo complicado con DG (con un riesgo de 50 a 70%).
- Existe una importante historia familiar de diabetes mellitus tipo 2.
- El exceso de peso se hace evidente en el posparto y su reducción suele dificultarse.
- La etnicidad no caucásica es un factor de riesgo para desarrollar DG y posteriormente DM2.

El tiempo de transición desde haber presentado un embarazo complicado por DG hasta el diagnóstico DM2 puede ser muy corto y está en función al número de embarazos. De acuerdo a diversos autores,^{15,16} un segundo embarazo se ha asociado a un incremento en el riesgo para desarrollar DM2 en mujeres con DG (de tres a cuatro veces), lo cual sugiere que en las mujeres con episodios recurrentes de resistencia a la insulina se acelera el progresivo deterioro de la función de la célula beta del páncreas. Sin embargo, muchos otros factores contribuyen a una evolución más rápida hacia la DM2, los cuales se señalan en el cuadro 15-2.

Los estudios clásicos de O'Sullivan, realizados hace 30 años, demostraban que entre los 22 a 28 años después de los embarazos complicados con DG 35%

Cuadro 15-2. Concentraciones promedio (\pm desviación estándar) de insulina, glucosa, y función de la célula beta en mujeres con y sin historia de diabetes gestacional. Los grupos han sido pareados por edad y peso, se excluyen obesas y aquellas con estatus de diabetes mellitus

Grupo	Si x 10 ⁻⁴ /min mU/mL	Sg (min - 1)	AIRg	Glucosa (mU/mL)	Insulina (mU/mL)
Historia DG	2.99 \pm 1.01	0.0229 \pm 0.006	377.1 \pm 189	94.1 \pm 9.2	11.6 \pm 6.1
Grupo control	6.72 \pm 3.10	0.0276 \pm 0.009	610.2 \pm 298	82.4 \pm 7.1	9.2 \pm 6.4
Valor de P	0.0001	0.01	0.05	0.02	0.20 NS

DG: diabetes gestacional; Si: sensibilidad a la insulina; Sg: efectividad de la glucosa; AIRg: respuesta aguda de la insulina.

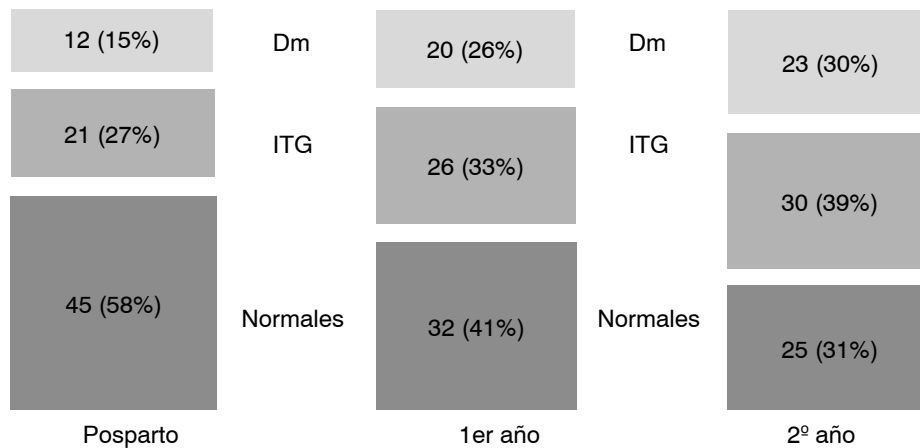


Figura 15–2. Estatus metabólico de un grupo de mujeres mexicanas con historia de DG a través del tiempo. La tasa de conversión de DG hacia DM2 en los estudios ha sido de aproximadamente 7.5% anual.

de las mujeres desarrollaban DM.¹⁷ En 2002 Kim¹⁸ realizó una revisión sistemática y estructurada de los artículos publicados entre 1965 y 2001. Un total de 28 estudios prospectivos del periodo entre las seis semanas y 28 años posparto demostraron una incidencia acumulada de diabetes en un rango tan amplio como de 2.6 hasta más de 70%. El grupo de investigación autor de este escrito ha demostrado que alrededor de 20% de las mujeres con historia de DG permanece con cifras elevadas de glucosa después del parto, clasificándolas posteriormente como DM2, lo cual habla probablemente de casos no diagnosticados de diabetes antes del embarazo, o bien de un impacto metabólico muy importante e irreversible sobre la célula beta del páncreas durante el embarazo. La tasa de conversión de DG hacia DM2 en estos estudios ha sido de aproximadamente 7.5% anual (figura 15–2).

También es importante señalar que las mujeres que permanecen normoglucémicas pero con historia de DG persisten con disturbios metabólicos, como hiperinsulinemia de ayuno, disminución en la sensibilidad a la insulina (SI), en la efectividad de la glucosa (SG) y una deteriorada primera fase en la secreción de la insulina (AIRg), en comparación con las normoglucémicas pero sin historia de DG (cuadro 15–2).

Las diferencias reportadas entre las tasas de conversión que se señalan en la literatura se deben principalmente a los diferentes criterios de diagnóstico de DG o de DM2, a los grupos étnicos evaluados, o al tiempo de seguimiento de la población estudiada.

Recientemente Bellamy y col.¹⁹ realizaron un importante metaanálisis de estudios prospectivos en aquellas mujeres que desarrollaron DM2 después de haber tenido historia de DG durante los años 1965 a 2009. Este metaanálisis incluyó 20 estudios con un total de 675 455 mujeres y 10 859 casos de DM2. Concluyeron que las mujeres con historia de DG tienen 7.5 veces más riesgo para desarrollar DM2 en un futuro, comparadas con aquellas que cursan con un embarazo normoglucémico. Además, existió un rápido incremento en la tasa de progresión de diabetes en los primeros cinco años después del parto, pero hay un periodo de relativa estabilidad después de los diez años de seguimiento.

DIABETES GESTACIONAL: FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROSCLEROSA

Adicionalmente a la DM2, las mujeres con historia de DG tienen varias condiciones clínicas relacionadas con el síndrome metabólico, como son la hipertensión arterial, la dislipidemia y la microalbuminuria.²⁰ Presentan frecuentemente un perfil clínico y bioquímico de alto riesgo cardiovascular, ya que se detectan cifras elevadas de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad de colesterol (LDL-c), triglicéridos y bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad de colesterol (HDL-c) aun después del embarazo. El grupo de autores de este ensayo también lo ha detectado en mujeres mexicanas (cuadro 15-3).

Asimismo, las mujeres con historia de DG tienen otras anomalías cardiometabólicas importantes, como elevación del activador del plasminógeno tipo 1, biomarcadores de fase aguda, como los leucocitos, el fibrinógeno y la proteína C reactiva, además de cifras bajas de adiponectina.²¹ Después de 16 meses de seguimiento posparto, se ha encontrado una tasa de 9% de síndrome metabólico en las mujeres con historia de DG vs. 1% de las mujeres con un embarazo normal.²²

Cuadro 15-3. Concentraciones promedio (± desviación estándar) de lípidos en mujeres con y sin historia de diabetes gestacional. Los grupos han sido pareados por edad y peso, se excluyen obesas y aquellas con estatus de diabetes mellitus

Grupo	CT (mg/dL) *	Trgs (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	VLDL-c (mg/dL)
Historia DG n = 44	207.6 ± 45.1	157.9 ± 66.4	39.21 ± 9.1	32.8 ± 19.9	135 ± 48.3
Grupo control n = 42	180.2 ± 38.5	78.1 ± 28.5	47.20 ± 6.6	15.2 ± 6.6	111.2 ± 35.3
Valor de P	0.06 NS	0.001	0.002	0.001	0.07 NS

* DS: desviación estándar (±); DG: diabetes gestacional; CT: colesterol total; Trgs: triglicéridos; LDL-c: lipoproteínas de colesterol de baja densidad de colesterol; HDL-c: lipoproteínas de colesterol de alta densidad de colesterol; VLADL-c: lipoproteínas de muy baja densidad de colesterol.

Cuadro 15–4. Grosor carotídeo en mujeres con historia de diabetes gestacional. Seguimiento a siete años

	Sin historia de diabetes gestacional (n = 23)	Con historia de diabetes gestacional (n = 20)	Valor de P
Carótida derecha (mm)	0.83 ± 0.08	0.99 ± 0.07	0.03
Carótida izquierda (mm)	0.81 ± 0.05	0.98 ± 0.08	0.02
% Lesión ateromatosa	0 / 23	6 / 20 (30%)	

Escalante Pulido M *et al.* *Diabetes* 2002;50(Suppl 2).

Por lo tanto, la prevalencia de síndrome metabólico es significativamente mayor en mujeres con historia de DG que en aquellas con un curso normal en el embarazo. Basado en todo lo anterior, parece importante y categórico señalar a la DG como una manifestación propia de este síndrome. Se ha establecido que estas mujeres están expuestas a un ambiente aterogénico y de inflamación subclínica desfavorable a largo plazo, que pudiera impactar importantemente su tasa de mortalidad. Hay estudios epidemiológicos a largo plazo que demuestran disfunción vascular generalizada que incluye alteraciones en la capacidad de vasodilatación endotelio-dependiente, aumento en la reactividad vascular, anomalías tempranas en la función diastólica y una deficiente función autonómica cardíaca.²³ Este equipo de autores ha demostrado un significativo incremento en el grosor carotídeo en mujeres con historia de DG, comparado con aquellas sin este diagnóstico, lo que habla de un inicio muy temprano de aterosclerosis subclínica (cuadro 15–4). Otros autores han señalado resultados similares (cuadro 15–5). Por lo tanto, el embarazo ofrece una importante oportunidad para evaluar y prevenir los riesgos asociados a la enfermedad cardiovascular y metabólica.

Recientemente esta asociación entre historia de DG y enfermedad cardiovascular fue confirmada por Shah y col.²³ Un estudio que incluyó 8 191 mujeres con DG y 81 262 sin DG, pareadas por edad, peso y con una edad promedio al iniciar el estudio de 31 años, fueron evaluadas durante 11.5 años. Se encontró que el riesgo relativo para desarrollar enfermedad cardiovascular fue de 1.71. Concluyen que este elevado riesgo fue atribuible en gran medida al subsecuente desarrollo de DM2. Es importante señalar que los eventos cardiovasculares se presentaron en mujeres más jóvenes, en comparación con aquellas mujeres sin historia de DG.

El papel que tiene la DM2 como factor determinante en el riesgo vascular asociado con la historia de DG permanece poco clara. Sin embargo, considerando el largo periodo que se requiere para desarrollar enfermedad cardiovascular en las personas con DM2, parecería poco probable que la diabetes mellitus preceda el inicio de la enfermedad cardiovascular en mujeres con historia de DG, por lo que la mayoría de los investigadores concuerdan en que la enfermedad cardiovascular y la DM2 se desarrollan en forma paralela en este grupo de pacientes.

Cuadro 15–5. Función vascular en mujeres con historia de diabetes gestacional

Estudio	Mujeres con diabetes gestacional (número)	Método de evaluación	Resultado
Hu (1988)	17	Ecocardiograma aorta	Alterado
Anastasiou (1998)	33	Flujo mediado por vasodilatación	Alterado
Honnemann (2002)	17	Flujo mediado por vasodilatación	Normal
Paradisi (2002)	25	Flujo mediado por vasodilatación	Alterado
Heitritter (2005)	23	Ecocardiograma aorta	Volumen de eyección: reducido Resistencia total periférica
Bo (2006)	82	Engrosamiento íntima-media carotídea	Alterado, incremento
Volpe (2008)	28	Engrosamiento íntima-media carotídea	Alterado, incremento

PREVENCIÓN DE DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La Asociación estadounidense de diabetes recomienda que las mujeres con DG deben ser reclasificadas a las seis semanas posteriores al evento obstétrico, con la finalidad de detectar anomalías en las cifras de glucosa.²⁴ Para aquellas que permanecen con glucosa en ayunas alterada o intolerancia a la glucosa, se recomienda realizar una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) anual. Aquellas mujeres con historia de DG normotolerantes deben realizarse periódicamente evaluaciones no solamente de CTGO, sino también marcadores de síndrome metabólico, como la relación cintura/cadera, la presión arterial, el perfil de lípidos, etc. (figura 15–3). Aunque se ha establecido esta conducta como parte de las guías de manejo por las diferentes asociaciones médicas ya desde hace tiempo, hay informes recientes en la literatura que señalan la falta de seguimiento de este grupo de mujeres por parte de los médicos.²⁵

No es fácil retener a este grupo de mujeres a largo plazo, pues se reconoce que sólo 50% se mantiene en observación en algún programa de seguimiento. Se sabe que es en un grupo poblacional con alto movimiento que desconoce o subestima el riesgo para desarrollar DM2, y suelen ser mujeres jóvenes con dificultad para el apego a la dieta, además de estar muy ocupadas por la atención de su recién nacido.

Se ha documentado en forma clara, tanto en estadounidenses, finlandeses y asiáticos con prediabetes, que los cambios en el estilo de vida con un incremento

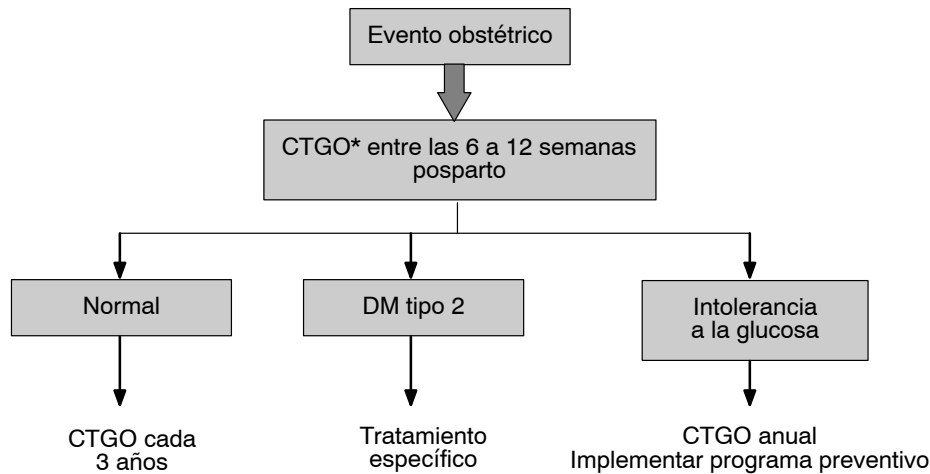


Figura 15–3. Recomendaciones sugeridas una vez finalizado el embarazo complicado con diabetes gestacional. CTGO: Curva de tolerancia a la glucosa oral.

en la actividad física, la pérdida de peso y una dieta sana son capaces de reducir significativamente el riesgo para desarrollar DM2.²⁶ Adicionalmente, la intervención farmacológica con metformina también reduce la progresión hacia la DM2.²⁷

Esto puede ser considerado también en mujeres con historia de DG. Las mujeres que reportaron haber tenido historia de DG y que se estudiaron a largo plazo en el Programa de Prevención en Diabetes (PPD) experimentaron una reducción de 55% en el desarrollo de DM con los cambios en su estilo de vida, en comparación con el grupo placebo.²⁸ Además, hay una gran cantidad de estudios llevados a cabo en este grupo de mujeres, por ejemplo, Buchanan y col.,²⁹ en el estudio denominado Troglitazona en la Prevención de Diabetes (TRIPOD), demostraron 55% de reducción en el riesgo de desarrollar DM2 en las que utilizaron troglitazona (un insulinosensibilizador fuera del mercado en la actualidad), persistiendo una adecuada sensibilidad a la insulina inclusive ocho meses después de haber suspendido el tratamiento.

Posteriormente, el estudio Pioglitazona en la Prevención de la DM2 (PIPOD) incluyó a las mujeres que no habían desarrollado DM2 del anterior estudio. La tasa de progresión de este grupo hacia DM2 fue de 4.6% al año, menor si se compara con el grupo placebo, que fue de 12%.³⁰ Importantemente, aquellas mujeres con historia de DG que participaron en el DPP y fueron tratadas con metformina tuvieron una reducción de 50% en el riesgo de progresión a DM; sin embargo, en las mujeres sin el antecedente de DG (mujeres con menor riesgo metabólico) la metformina redujo el riesgo en 14% para el desarrollo de DM2.³¹

Este grupo de investigación demostró mejoría en la sensibilidad a la insulina y menor tasa de progresión hacia la diabetes, así como mejoría en la concentración de lípidos séricos en mujeres mexicanas con historia de DG tratadas con metformina por un año.³²

PERSPECTIVAS FUTURAS

Existe un gran número de estrategias encaminadas a prevenir la DM2 y la enfermedad cardiovascular aterosclerosa en mujeres con historia de DG, empezando por la educación, el establecimiento de comunicación y compromiso a largo plazo con estas mujeres, también es necesario que conozcan sus riesgos, y de manera importante la implementación de cambios saludables en el estilo de vida e inclusive la intervención farmacológica.

Muchas mujeres no están conscientes del riesgo que tienen tanto para DM2 como para enfermedad cardiovascular, inclusive aquellas que desarrollan durante el embarazo una discreta y moderada intolerancia a la glucosa. Por lo tanto, se deberían implementar campañas públicas de concientización dirigidas a todas las mujeres con obesidad, hipertensión arterial o algún grado de intolerancia a la glucosa durante el embarazo. Además, considerando que la alimentación al seno materno disminuye la incidencia de DM2 en mujeres con o sin DG,³³ su promoción debe de ir en forma conjunta con el ejercicio y los cambios saludables en la alimentación.

Aunque se han realizado importantes estudios utilizando fármacos insulinosensibilizadores específicamente en mujeres con historia de DG e intolerancia a la glucosa con buenos resultados, aún es controvertida su utilización y no está del todo aprobada o normada por la mayoría de las sociedades médicas u organismos regulatorios de salud. Además, se debe establecer perfectamente bien el costo-beneficio de estos medicamentos a largo plazo.

Finalmente, todas las mujeres con historia de DG deben realizarse determinaciones frecuentes de glucosa tanto en ayunas como posprandial, perfil de lípidos, presión arterial y determinación de modificaciones en su peso. Deben ofrecerse siempre programas a largo plazo de por lo menos 10 años, de manera continua y basados en la mayor evidencia posible, obviamente esperando resultados que impacten en la calidad de vida de estas mujeres.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl 1):S43–S48.

2. **Lawrence JM, Contreras R, Chen W et al.:** Trends in the prevalence of pre-existing diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999–2005. *Diabetes Care* 2008;31:899–904.
3. **Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR et al.:** Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006;295:1549–1555.
4. **Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD et al.:** Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997;90:869–873.
5. **Buchanan TA, Xiang AH.** Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005;115:485–491.
6. **Ben Haroush A, Yogev Y, Hod M:** Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21:103–113.
7. **Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L et al.:** Intermediate metabolism in normal pregnancy and in pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diab Metab Res Rev* 2003;19:259–270.
8. **Butte NF.** Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl 5):S1256–S1261.
9. **Shao J, Catalano PM, Yamashita H et al.:** Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes* 2000;49(4):603–610.
10. **Galtier DF, Boegner C, Bringer J:** Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl 5):S1242–S1248.
11. **Buchanan TA:** Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:989–993.
12. **Kirwan JP, Hauguel De Mouzon S, Lepercq J et al.:** TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002;51:2207–2213.
13. **Xiang AH, Ruth K, Trigo E et al.:** Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:848–854.
14. **Lauenborg J, Grarup N, Damm P et al.:** Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:145–150.
15. **Alberg AE, Jonsson EK, Eskilsson I et al.:** Predictive factors of developing diabetes mellitus in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:11–16.
16. **Lobner K, Knopff A, Baumgarten A et al.:** Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2006;55:792–797.
17. **O’Sullivan JB:** Gestational diabetes: factors influencing the rates of subsequent diabetes. En: Sutherland HW, Stowers JM (eds.): *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*. Nueva York, Springer-Verlag, 1979:425–435.
18. **Kim C, Newton K, Knopp R:** Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1862–1868.
19. **Bellamy L, Casas JP, Hingorani A et al.:** Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773–1779.
20. **Marshall W, Carpenter MD:** Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):S246–S250.
21. **Bo S, Valpreda S, Menato G et al.:** Should we consider gestational diabetes a vascular risk factor? *Atherosclerosis* 2007;194(2):72–79.
22. **Kousta E, Efstathiadou Z, Lawrence NJ et al.:** The impact of ethnicity on glucose regulation and the metabolic syndrome following gestational diabetes. *Diabetologia* 2006;49(1):36–40.
23. **Shah BR, Retnakaran R, Booth G:** Increased risk of cardiovascular disease in young wo-

- men following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:1668–1669.
24. American Diabetes Association: Position statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 1):S4–S47.
 25. **Clark HD, Walraven CV, Code C et al.**: Did publication of a clinical practice guideline recommendation to screen for type 2 diabetes in women with gestational diabetes change practice? *Diabetes Care* 2003;26:265–268.
 26. **Ratner RE**: Prevention of type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):S242–S245.
 27. **Lewis RB, Levkoff S, Stuebe A et al.**: Gestational diabetes mellitus: postpartum opportunities for the diagnosis and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(10):552–558.
 28. **Knowler WC, Barrett Connor E, Fowler SE et al.**: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
 29. **Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK et al.**: Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796–2803.
 30. **Xiang AH, Peters RK, Kjos SL et al.**: Effect of pioglitazone on pancreatic β -cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* 2006;55:517–522.
 31. **Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE et al.**: Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4774–4779.
 32. **Escalante M et al.**: *Diabetes*. 1999;48(Supl 1):A467.
 33. **Taylor JS, Kacmar JE, Nothnagle M et al.**: A systematic review of the literature associating breast-feeding with type 2 diabetes and gestational diabetes. *J Am Coll Nutr* 2005;24:320–326.

Diabetes y politrauma

Fernando Molinar Ramos, María Inés Vázquez Hernández

INTRODUCCIÓN

En los pacientes diabéticos que sufren traumatismos graves se conjuntan dos fenómenos epidemiológicos de gran relevancia: la morbimortalidad y la discapacidad asociadas al trauma, y el interés y la trascendencia que tiene la diabetes mellitus (DM) y sus complicaciones.

Los accidentes en vehículos automotores ocupan el sexto lugar de mortalidad y el décimo por agresiones;¹ son frecuentemente generadores de daños temporales o permanentes que impactan la economía de los pacientes y su familia, produciendo limitación física y discapacidad. La DM es en la actualidad el principal problema de salud pública en México; su prevalencia exacta se ignora, pero se presume que está entre 10 a 12%, sin tomar en cuenta a los pacientes asintomáticos que previamente al diagnóstico cursaron incluso por periodos prolongados con alteraciones metabólicas relacionadas, como son la intolerancia a los carbohidratos y la resistencia a la insulina, que en el 2008 fueron la primera causa de muerte, por encima de las enfermedades cardiovasculares.^{1,2} Por otro lado, la DM frecuentemente está vinculada con obesidad, síndrome metabólico, síndromes coronarios agudos, que son la causa principal de ceguera, insuficiencia renal crónica, insuficiencia vascular periférica y amputaciones, que en conjunto representan el mayor gasto para los sistemas de salud.

El paciente diabético en general no tiene mayor tendencia a sufrir traumatismos, a menos de que su dismetabolismo haya favorecido condiciones físicas de deterioro, como son alteraciones visuales, musculoesqueléticas discapacitantes,

o bien bajo ciertas circunstancias durante cuadros de descompensación metabólica aguda. Cuando los pacientes diabético sufren algún traumatismo tienen superior morbilidad hospitalaria que los no diabéticos, con tiempos de estancia más prolongados en las unidades de cuidados intensivos y otros servicios hospitalarios, más días de ventilación mecánica, infecciones, y en general mayores complicaciones en otros sistemas vitales.³

DEFINICIÓN Y OBJETIVOS

Definición

El politraumatismo en pacientes diabéticos representa uno de los mayores retos de la medicina crítica, tomando en consideración la alta incidencia de ambas patologías y la elevada morbimortalidad asociada.

Objetivos

Al final de este capítulo, el médico será capaz de:

- Entender la fisiopatología que caracteriza la respuesta metabólica al trauma en pacientes diabéticos.
- Conocer el impacto de la hiperglucemia posterior a la lesión en pacientes diabéticos y no diabéticos.
- Identificar otros estados de interés en el pronóstico de los pacientes con politrauma relacionados con la glucosa: hipoglucemia y variabilidad glucémica.
- Reconocer las ventajas y desventajas asociadas al control estricto de la glucosa sanguínea.
- Aplicar otras medidas prácticas para el manejo del paciente.

POLITRAUMATISMO

Los traumatismos se clasifican con base en los segmentos anatómicos que involucran y por el mecanismo que los produjo, generándose accidentalmente o por circunstancias intencionales (figura 16–1). Por definición, los pacientes politraumatizados tienen dos o más segmentos afectados, y la magnitud de su respuesta neuroendocrina y cardiovascular está directamente relacionada con la extensión

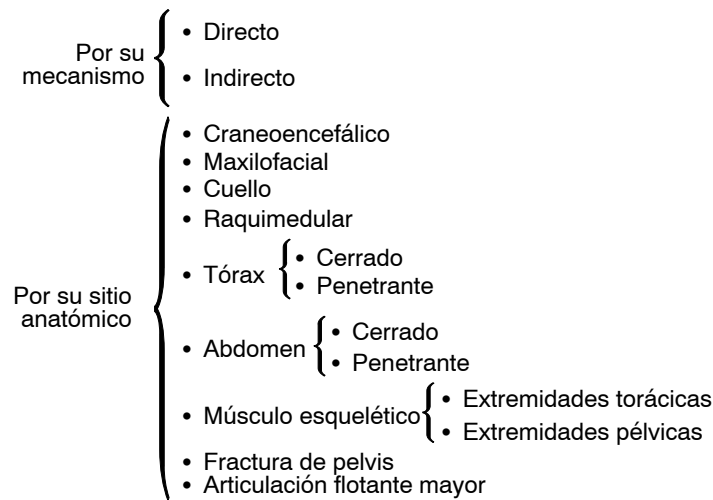


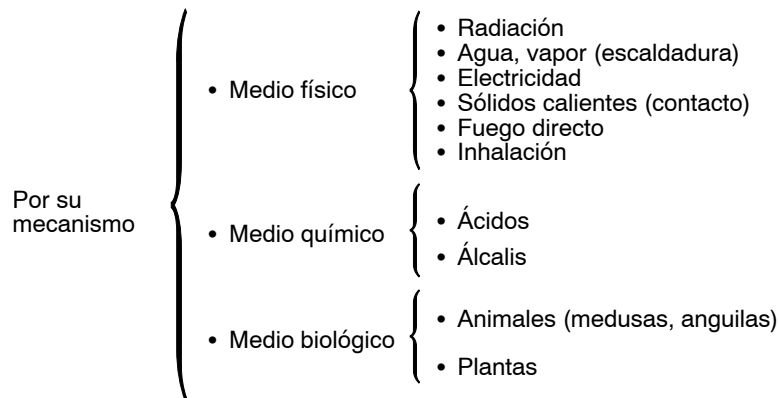
Figura 16–1. Clasificación del trauma.

y la intensidad del trauma. El traumatismo craneoencefálico se caracteriza por una respuesta metabólica más amplificada.⁴

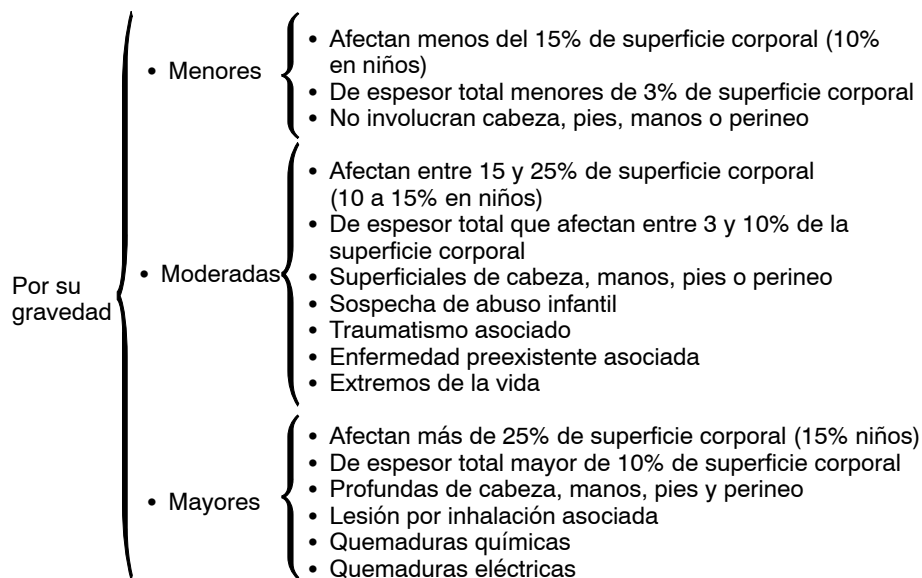
Merece mención especial el paciente quemado, ya que dependiendo de la extensión y la gravedad de las quemaduras la respuesta metabólica puede ser devastadora, con afectación a todos los sistemas del organismo, por lo que en muchas ocasiones no puede corregirse y la intervención médica se restringe a limitarla. Para fines de este capítulo se referirá la fisiopatología del paciente quemado, ya que es extrapolable, aunque en menor magnitud para otros tipos de trauma (figuras 16–2 y 16–3).

En los centros de trauma frecuentemente ingresan pacientes con lesiones mixtas, como los que presentan quemaduras por corriente eléctrica de alto voltaje o fuego directo por explosión y son proyectados, ocasionándoles traumatismo craneoencefálico y fracturas múltiples, o pacientes con una o varias heridas por proyectil de arma de fuego, o que sufren fracturas por caída o atropellamiento. Evidentemente, la respuesta metabólica de estos casos se incrementa, dependiendo de la extensión y gravedad de cada una de las lesiones, y su magnitud tiene una relación inversa a la sobrevida.

Los avances registrados en las últimas décadas en el conocimiento de la fisiopatología de los pacientes con trauma, diabéticos o no, ha permitido optimizar su abordaje inicial y tratamiento y así mejorar el pronóstico relacionado con la morbilidad. El manejo es complejo y frecuentemente involucra la participación multidisciplinaria médica y paramédica, que debe orientarse primero al tratamiento precoz de las medidas de apoyo vital, y en segundo término a las es-

**Figura 16–2.** Quemaduras.

pecíficas relacionadas con el manejo general para este grupo de enfermos, por lo que es indispensable reconocer los sistemas orgánicos inicialmente afectados, prevenir la claudicación de otros, o identificar su falla temprana, para proporcionar en forma oportuna e integral las medidas de carácter médico–quirúrgicas adecuadas.

**Figura 16–3.** Quemaduras.

DIABETES MELLITUS Y TRAUMA

La respuesta metabólica al trauma descrita por Curthbertson el siglo pasado comprende dos fases:⁵ la primera, conocida como fase de "choque", se presenta dentro de las primeras 48 h posteriores a la lesión, está regulada fundamentalmente por catecolaminas, y se caracteriza por una disminución del gasto cardiaco, el consumo de oxígeno y la tasa metabólica, así como por falla en la tolerancia a la glucosa asociada a un estado hiperglucémico; estas variables metabólicas se incrementan de manera gradual dentro de cinco días posteriores a la lesión, y acompañan a la segunda fase, denominada "fase de flujo". En esta etapa las hormonas implicadas son las contrarreguladoras a la insulina: cortisol, hormona de crecimiento y glucagón, que prolongan el estado hiperglucémico, la circulación hiperdinámica y la persistencia del estado hipermetabólico. Durante este periodo la liberación de insulina en pacientes con trauma se eleva dos veces por arriba de los controles como respuesta a la carga de glucosa en pacientes no diabéticos;⁶ de igual manera, los niveles de glucosa plasmática se incrementan notablemente y traducen resistencia a la insulina, pero estas alteraciones se restablecen rápidamente después del cierre de las heridas.⁷

Estudios recientes en pacientes quemados han reportado que la respuesta hipermetabólica puede durar hasta 12 meses,^{8,9} cursando con hiperglucemia y resistencia a la insulina, con las consecuencias asociadas.^{8,9}

La insulina juega un papel fundamental en el control estricto de la glucosa sanguínea en las condiciones fisiológicas de individuos sanos. Un incremento posprandial en la glucosa sanguínea estimula su liberación por las células B del páncreas, y es además responsable de la captación de glucosa periférica por el músculo esquelético y el tejido adiposo, así como de la supresión de la gluconeogénesis hepática, manteniendo de esta manera la homeostasis de la glucosa sanguínea; sin embargo, en el paciente quemado las alteraciones metabólicas producen modificaciones significativas en el metabolismo de los sustratos energéticos para proporcionar glucosa a órganos vitales que dependen de ella como principal sustrato energético, lo cual se explicará con más detalle al abordar las diferencias entre el ayuno simple y la respuesta en condiciones de estrés metabólico.

La liberación de mediadores de la respuesta al estrés antagonizan las acciones anabólicas de la insulina, incrementando la lipólisis del tejido graso¹⁰ y la proteólisis del músculo esquelético. Estos mediadores incrementan los sustratos gluconeogénicos, que comprenden el glicerol, la alanina y el lactato, aumentando con esto la producción de glucosa hepática. En pacientes quemados, durante este periodo la hiperglucemia falla para suprimir la liberación hepática de glucosa¹¹ y el efecto supresor de la insulina sobre la liberación de glucosa hepática se atenúa significativamente, lo que contribuye a la hiperglucemia postrauma.¹² El incremento de la gluconeogénesis hepática mediada por catecolaminas y la degradación

del glucógeno por acción simpática directa pueden agravar la hiperglucemia en respuesta al estrés. Otra hormona contrarreguladora de interés durante el estrés en pacientes quemados es el glucagón, que de manera similar a la epinefrina aumenta la producción de glucosa a través de mecanismos de glucogenólisis y gluconeogénesis. La acción del glucagón sobre la gluconeogénesis es sostenida, y se suma a la de la epinefrina, el cortisol y la hormona de crecimiento; en la misma forma la epinefrina y el glucagón tienen un efecto aditivo sobre la glucogenólisis. Estudios recientes reportan que las citocinas proinflamatorias contribuyen indirectamente en la hiperglucemia posquemadura al aumentar la liberación de las hormonas de estrés ya mencionadas.¹³

El factor de necrosis tumoral, una citocina proinflamatoria, también se ha implicado en la ruptura de la proteína muscular, tanto en la fase aguda como en la de convalecencia, en respuesta a la lesión por quemadura; en contraste, en la inanición la lipólisis y la cetosis proporcionan la energía necesaria para los procesos metabólicos y protegen las reservas musculares. En el paciente quemado la habilidad del cuerpo humano para utilizar la grasa como fuente de energía disminuye considerablemente, por lo que en esta condición es el músculo esquelético el que sirve como fuente principal de sustratos, lo que se acompaña de una pérdida importante de masa magra en los primeros días de la lesión; esta ruptura muscular da como resultado que los pacientes cursen con balance nitrogenado negativo de seis hasta nueve meses después de la lesión. Se ha encontrado que el músculo esquelético es responsable de 70 a 80% de la captación de glucosa corporal estimulada por la insulina, por lo que la disminución de la masa muscular puede contribuir significativamente para perpetuar la hiperglucemia posquemadura. La falla en la eficacia de la insulina como agente anabólico proteico en el músculo posquemadura puede contribuir a este catabolismo proteico persistente, lo que se asocia necesariamente a una pérdida de peso y a retardo en el crecimiento, como se ha observado en pacientes pediátricos después de una lesión térmica.

AYUNO SIMPLE Y CON ESTRÉS METABÓLICO

Al comparar las diferencias metabólicas de pacientes con una inanición simple, que podría ser la que corresponde a un huelguista de hambre, con el ayuno de un paciente politraumatizado, hay elementos que por su trascendencia deben ser reconocidos y abordados terapéuticamente con oportunidad para evitar alteraciones en los mecanismos de reparación tisular y competencias inmunitarias (infecciones), ya que éstos a su vez amplifican la respuesta metabólica inicial, y su falta de control o reactivación continua propician disfunción orgánica múltiple y muerte.

En el ayuno de los pacientes con trauma, a diferencia del ayuno simple, existe activación de mediadores inflamatorios que favorecen el fenómeno de desnutri-

ción aguda. Las interleucinas 1 y 6, el factor de necrosis tumoral, el factor activador plaquetario, la endotoxina, las moléculas de adhesión de neutrófilos, las especies reactivas de oxígeno, el óxido nítrico, y las cascadas de complemento, bradicininas, coagulación y fibrinólisis, han sido implicadas en la regulación de esta respuesta, amplificando la proteólisis, la oxidación de aminoácidos de cadena ramificada, la gluconeogénesis, la urogénesis y la producción de proteínas del estrés por el hígado, identificadas como reactantes de fase aguda, que son parte del desequilibrio proteico.

El gasto energético basal (GEB) se define como el requerimiento calórico necesario para mantener las funciones vitales en reposo, ayuno y sin estrés; en el caso de los pacientes con ayuno simple el (GEB) estará incluso por debajo de los valores basales, ya que el proceso dinámico de la alimentación con la digestión implica un gasto de energía; por el contrario, en pacientes con ayuno con estrés el (GEB) estará incrementado, llegando a ser incluso de más de 100% del basal, como ocurre en algunos pacientes quemados. En la figura 16-4 se muestran las modificaciones del GEB bajo diversas condiciones clínicas de reposo, ayuno, y varias condiciones de estrés.

El cociente respiratorio (QR) se obtiene de dividir la producción de bióxido de carbono sobre el consumo de oxígeno ($V_{CO_2} = 200 \text{ mL/min}$) ($V_{O_2} = 250 \text{ mL/min}$) = 0.8, que ayuda a identificar cuál o cuáles sustratos energéticos utiliza el organismo para mantener la vida. En los casos de los pacientes con ayuno simple se observa un QR abajo de 0.7, lo cual implica la utilización de grasas como sus-

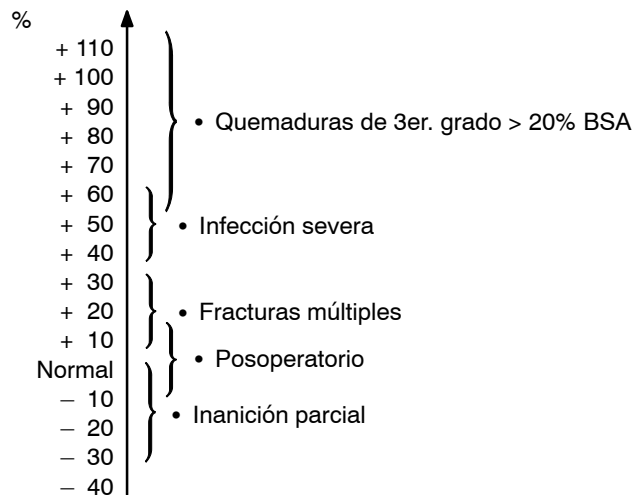


Figura 16-4. Cambios en el gasto energético basal en diferentes condiciones de trauma.

trato energético y presencia de cuerpos cetónicos, estos pacientes desarrollarán procesos de desnutrición lenta. Por ello los huelguista de Belfast morían después de 50 a 60 días de ayuno, tiempo en el que agotaban sus reservas energéticas. En contraparte, los pacientes politraumatizados con ayuno con estrés tienen un QR mixto de 0.85, que corresponde a la utilización de sustratos mixtos para el sostenimiento de la vida, reflejan hipercatabolismo, en cual se utilizan proteínas como fuente energética, provocando un fenómeno de “autocanibalismo” que intercambia estructura muscular por calorías; son pacientes que eliminan más 15 g de nitrógeno en orina de 24 h. Para hacer más explícito el concepto, se enfatiza que por cada g de nitrógeno que se elimina se pierden 30 g de masa magra. Para ejemplificarlo basta suponer que un paciente politraumatizado hipercatabólico sin apoyo metabólico/nutricional que elimina 20 g de nitrógeno en orina de 24 h perdería diariamente 600 g de masa magra y 6 kg en 10 días, propiciando una desnutrición acelerada que condicionaría diversas alteraciones morfológicas y funcionales en varios órganos y sistemas, lo que explica las alteraciones en los mecanismos de reparación tisular, respuesta inmunitaria, disfunción orgánica múltiple, y muerte.

HIPERGLUCEMIA, HIPOGLUCEMIA Y VARIABILIDAD GLUCÉMICA EN TRAUMA

Es un hecho conocido que en el paciente diabético la hiperglucemia conlleva a alteraciones en la inmunidad celular, con el consecuente aumento en las infecciones,¹⁴ lo que se explica por falla en los mecanismos de fagocitosis y quimiotaxis en los macrófagos y los polimorfonucleares, así como alteraciones en la adherencia y la respuesta oxidativa en estos últimos.^{3,7-15} Otros procesos que se relacionan con la hiperglucemia son falla en la cicatrización, la reparación tisular y la pérdida de injertos cutáneos, por lo que el control estricto de la glucemia se vuelve prioritario en estos casos.¹⁶

La hiperglucemia aguda es un fenómeno común como parte de la respuesta metabólica en la etapa temprana poslesión en pacientes politraumatizados con y sin diabetes,¹⁷ a la que contribuyen diversas intervenciones terapéuticas frecuentemente usadas en la UCI, como el empleo de nutrición parenteral, esteroides, fármacos adrenérgicos y soluciones con glucosa. Estudios recientes identifican a la hiperglucemia como un factor independiente relacionado con la mortalidad en pacientes críticos no diabéticos, cuando se comparó con diabéticos, los cuales presentaban niveles de glucosa sanguínea similares o incluso más altos y sostenidos,¹⁸ lo que presupone un comportamiento biológico diferente en ambos grupos, con mayor tolerancia a la hiperglucemia y menor impacto para los diabéticos, en quienes no representó un factor asociado a mortalidad.¹⁹

En la literatura se han propuesto diversos protocolos de tratamiento para corregir la hiperglucemia en pacientes críticos mediante infusión intensiva de insulina y monitoreo estrecho de la glucosa;²⁰ en estos enfermos la medición de glucosa se realiza a intervalos predeterminados a través de tiras reactivas por punción capilar o línea arteriales, con gasómetros que la incluyen en su menú, o en laboratorios de apoyo; sin embargo, es deseable para el futuro contar con sistemas de medición continua que permitirán mayor seguridad y confiabilidad. La infusión continua de insulina se instituye con sistemas controlados mediante bombas o jeringas que permiten administrar con exactitud la dosis requerida. Para el estricto cumplimiento de estas propuestas es necesaria la participación y el entrenamiento específico del personal de enfermería, y se debe dar prioridad al estricto control de los niveles de glucosa sanguínea más que a la cantidad de insulina administrada.^{21,22}

En la práctica de la medicina moderna las guías de diagnóstico y tratamiento permiten mejorar los estándares de calidad en la atención de los enfermos.

En 2004 se publicó una importante comunicación con la participación de 11 sociedades médicas de EUA, Europa y Oceanía, con la finalidad de proponer diversas acciones encaminadas a reducir la mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico;²³ sin embargo, estas recomendaciones en la práctica clínica han sido extrapoladas a otros grupos de pacientes críticos, como son los politraumatizados con y sin DM. En de estas guías se propone para el control de la glucosa niveles menores de 150 mg/dL, iniciando su manejo posterior a la fase de estabilización cardiorrespiratoria con monitoreo intensivo de los niveles de glucosa cada 30 a 60 min, y posteriormente 4 h una vez que se alcance la cifra deseada.

Estudios posteriores relacionados con la infusión continua de insulina y monitoreo intensivo de la glucosa propusieron metas más ambiciosas, intentando llevar a los pacientes a niveles de control más estrictos “euglucémicos”;²⁰ sin embargo, los resultados fueron desfavorables, con mayor incidencia en el número de eventos de hipoglucemia y mortalidad, por lo que fueron suspendidos durante su ejecución.¹⁸

La falta de traducción clínica de hipoglucemia en pacientes en estado crítico representa un problema en el tratamiento con infusión continua de insulina, por lo que su utilización debe considerarse una mala práctica de los cuidados intensivos, que presupone un monitoreo deficiente y se acompaña de mayor morbimortalidad. A cinco años de distancia, las guías de 2004 han sido revaloradas y modificadas en algunos de sus propuestas;²⁴ en lo que respecta al control de la glucosa se han agregado nuevos grados de evidencia y recomendación que son aplicables a pacientes con y sin DM.

- Posterior al periodo de estabilización en la UCI, empleo intravenoso de insulina para control de la hiperglucemia en pacientes con sepsis severa (1–B).

- Mantener la glucosa sanguínea menor de 150 mg/dL, usando un protocolo validado para ajustar la dosis de insulina (2-C).
- Proporcionar glucosa como fuente calórica, con monitoreo de sus niveles cada 1 a 2 h, y cada 4 h cuando hay estabilidad en pacientes que reciben insulina intravenosa (1-C).
- Interpretar con precaución los niveles de glucosa obtenidos por tiras reactivas y punción capilar (1-B).

VARIABILIDAD GLUCÉMICA

En los últimos años las fluctuaciones bruscas en los niveles séricos de glucosa han despertado especial interés con relación al pronóstico de pacientes críticos con y sin DM, ya que la variabilidad glucémica (VG) se ha identificado como un factor independiente asociado a mortalidad en diversos grupos de enfermos en las unidades de cuidados intensivos.²⁵⁻²⁸

En pacientes diabéticos tipo 1 la VG es un fenómeno reconocido como factor asociado de mal pronóstico; se demostró que los pacientes con niveles similares de hemoglobina glucosilada tenían mayor incidencia de retinopatía que los que cursaban con mayor VG.²⁹ En diabéticos y en modelos experimentales también se han documentado incremento de marcadores séricos de daño endotelial y productos de estrés oxidativo cuando hay fluctuaciones de glucosa, independiente de sus niveles promedio.³⁰

En los pacientes politraumatizados los cambios bruscos en los niveles plasmáticos de glucosa son multifactoriales y ocasionan, al igual que en diabéticos, alteraciones que ensombrecen el pronóstico, incrementando la morbimortalidad.

El daño oxidativo microvascular acelerado por los cambios bruscos de hiperglucemia se suma a la respuesta inflamatoria amplificada que caracteriza a estos enfermos, culminando con apoptosis de las células endoteliales, alteraciones mitocondriales, disfunción de macrófagos, afectaciones neuronales del sistema inmunitario,³¹ y otras alteraciones celulares que perpetúan la respuesta metabólica al trauma y provocan falla del control hiperglucémico. Secundariamente, los cambios de la osmolaridad por fluctuaciones rápidas en la concentración de glucosa también provocan daños orgánicos y celulares, con alteraciones de la función fagocitaria.³²⁻³⁴ Estas variaciones abruptas en la glucemia también pueden enmascarar cuadros de hipoglucemia, que al no ser detectados clínicamente ni por el monitoreo de la glucosa afectan la recuperación neurológica de los pacientes, sobre todo en aquellos con daño previo al sistema nervioso, en donde incluso los cambios moderados de la glucosa pueden producir daño por neuroglucopenia.³⁵ De igual manera y en forma contraria, la corrección excesiva de la hipoglucemia ocasiona también cambios que conducen a estos daños.

La variabilidad glucémica en pacientes críticos ha sido reconocida como un factor de riesgo de muerte, sin contar hasta el momento con una definición y un método para cuantificarla que sean ampliamente aceptados. En la literatura se han propuesto diferentes nomenclaturas y cálculos para su evaluación tanto en poblaciones adultas como en pediátricas, y entre ellas se mencionan: variabilidad de la glucosa,³⁶ índice de variabilidad,³⁷ cambios máximos de glucosa,³⁸ índice de labilidad glucémica,³⁹ amplitud media de excursiones glucémicas,⁴⁰ y desviación estándar.²⁵⁻⁴¹

En el método que utiliza la desviación estándar se obtiene la media de todos los valores de glucosa que se desean analizar, con ellos también se calcula la desviación estándar, la cual como medida de dispersión mostrará el grado de variabilidad de la muestra; como ejemplo: en el caso de dos paciente que a pesar de tener el mismo promedio de glucosa 140 mg/dL, la desviación estándar en el primero es de 80 y la del segundo de 10, en este caso la mayor variabilidad glucémica y mortalidad asociada es para el primero, a pesar de tener una media similar.

Por otro lado, es necesario reconocer que la variabilidad de la glucosa y la mortalidad no tienen un comportamiento de relación lineal, por lo que en algunos protocolos se estratifican subgrupos con base en diferentes niveles del valor de la media; por ejemplo, de 70 a 99, 100 a 119, 120 a 139, 140 a 179, y más de 180 mg/dL, debido a que estos subgrupos no tienen un comportamiento estadístico de distribución normal, su interpretación mejora a través de cuartiles, por ejemplo si se analiza el subgrupo de euglucémicos (70 a 99 mg/dL puede obtenerse una mortalidad asociada de 5% en el primer cuartil, y de 30% en el cuarto cuartil, demostrando nuevamente que a pesar de pertenecer al mismo subgrupo la mortalidad asociada es cinco veces mayor en el cuarto cuartil, relacionada con una mayor variabilidad glucémica (Arellano 2).

Finalmente, la VG representa una nueva forma de medir un factor de riesgo en los pacientes en estado crítico; sin lugar a dudas, por su trascendencia tendrá en el futuro una mayor aplicación y estandarización.

ATENUACIÓN DE LA RESPUESTA HIPERMETABÓLICA E HIPERGLUCEMIA ASOCIADA POSQUEMADURA

En años recientes los abordajes terapéuticos en el paciente quemado se han enfocado en revertir la respuesta hipermetabólica y su consecuente estado hipercatabólico utilizando un sinnúmero de estrategias, como son la escisión temprana y el cierre de la herida, lo que ha disminuido sustancialmente los requerimientos energéticos en reposo, con la subsecuente mejoría en las tasas de mortalidad. Otras estrategias farmacológicas incluyen hormona de crecimiento, factor pare-

cido a la insulina, oxandrolona, testosterona, propranolol e insulina, con resultados variables para cada una de ellas.⁴²

Estudios múltiples sobre la insulina demuestran que además de disminuir la glucosa periférica vía captación periférica de la glucosa por el músculo y el tejido adiposo y la supresión de la gluconeogénesis hepática, se sabe que incrementa la replicación del DNA y la síntesis proteica mediante el control de la captación de aminoácidos, incremento en la síntesis de ácidos grasos y disminución de la proteinólisis;⁴³ este último efecto hace a la insulina particularmente atractiva en el tratamiento de la hiperglucemia de pacientes con quemaduras graves, ya que ha demostrado en la fase aguda mejoría en la síntesis de proteína muscular, atenuando la pérdida de masa magra corporal y acelerando los procesos de cicatrización de sitios donantes. El estudio de Van den Berghe y col. confirmó los efectos benéficos de la insulina,²¹ administrada para mantener los niveles de glucosa menores a 110 mg/dL, con disminución en la mortalidad, la incidencia de infecciones, sepsis y sepsis grave en pacientes quirúrgicos críticamente enfermos; sin embargo, este control estricto de la glucosa para mantener normoglucemia y obtener el máximo beneficio clínico se asoció a una alta incidencia de eventos hipoglucémicos, por lo que ha sido necesario replantear las investigaciones de abordajes terapéuticos alternativos, con el fin de evitar los episodios de hipoglucemia, los que incluyen el uso de fenformina y biguanidas.

Al inhibir la gluconeogénesis y aumentar la sensibilidad periférica a la insulina, la metformina contrarresta directamente los dos procesos metabólicos principales que inducen hiperglucemia. Gore y col. mostraron recientemente que la metformina reduce las concentraciones de glucosa plasmática, disminuye la producción de glucosa endógena y acelera la depuración de glucosa en pacientes gravemente quemados.⁴⁴ De estos estudios se concluye que la metformina, de manera parecida a la insulina, parece tener eficacia en los pacientes severamente lesionados como antihiperglucémico y agente anabólico de la proteína muscular; sin embargo, los mecanismos mediante los cuales la insulina puede mejorar la morbimortalidad no están claros, y plantea preguntas como ¿son estos efectos debidos a la insulina *per se*, o debidos a la modulación de la glucosa? Se requiere aún conocer mejor los mecanismos de acción de la insulina a nivel molecular en el paciente posquemadura.

IDEAS ÚTILES EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS POLITRAUMATIZADOS

En general el tratamiento del paciente diabético politraumatizado no difiere del de los no diabéticos, tanto en las medidas de soporte vital iniciales como en el

apoyo específico a órganos y sistemas; es importante identificar desde el inicio las comorbilidades asociadas que pudieran limitar ciertas tácticas de carácter diagnóstico o terapéutico, como es el caso de insuficiencia renal, cardiopatía isquémica u obesidad extrema, entre otras.

Manejo insulínico e hiperglucemia

En los pacientes diabéticos es útil identificar cuál era su tratamiento previo al trauma, su estabilidad y apego, y en condiciones ideales se antoja que el retorno temprano al tratamiento de base es un objetivo deseable; sin embargo, esto frecuentemente no es posible, y la orientación de tratamiento estará encaminada a evitar la hiperglucemia, estados de hipoglucemia iatrogénica y mantener especial atención en la variabilidad glucémica, para lo cual el monitoreo intensivo de la glucosa es la piedra angular del tratamiento.

Usos de insulina:

1. En paciente diabéticos tipo 1 los requerimientos de niveles basales de insulina se estiman en 0.5 U/kg/día, y en condiciones críticas pueden incrementarse en 1.5 a 2 U/kg/día. En estos pacientes se recomienda cubrir sus necesidades basales, incluso en ayuno.
2. En fases de estabilidad y cuando la ingesta oral está garantizada se pueden utilizar insulinas de acción intermedia.
3. La insulina rápida para infusión intensiva es la más utilizada en pacientes críticos y tiene mejores resultados; sin embargo, se requiere un monitoreo estrecho de la glucosa, ya hay mayor riesgo de hipoglucemia, por lo que su manejo en pacientes neurológicos o sedados implica aún más vigilancia. Tomando en cuenta que los requerimientos de insulina son diferentes para cada paciente, su uso y ajuste obliga a un manejo dinámico que involucra la observación de la dosis/respuesta dentro de una amplia gama terapéutica, para lo cual se propone la fórmula de la *Cleveland Clinic* (octubre 2004):

$$\text{Nivel de glucemia} - 60 \times (0.01) = \text{U/h}$$

Ejemplo: paciente con una glucemia de 500 a 60 = $440 \times 0.01 = 4.4 \text{ U/h}$. Sin embargo, esta variable puede llegar a ser hasta 0.09, lo cual presupondría una dosis extrema de 39.6 U/h, por lo que se sugiere iniciar con 0.01 a 0.02 y ajustar cada 1 a 2 h, y cada 4 h una vez obtenida la estabilización y el objetivo deseado, evitando el riesgo de llevar al paciente a niveles glucémicos < 100 mg/dL.

4. La insulina subcutánea por esquema tiene menos riesgos de hipoglucemia, y su utilización puede ser limitada cuando hay inestabilidad cardiocircula-

toria con mala perfusión en la piel, ya que su absorción es incierta. Su dosificación se establece con base en el monitoreo de la glucosa en intervalos de 1, 2, 4 y 6 h, dependiendo de estado de cada paciente, bajo el siguiente esquema:

Glucosa	Nivel de insulina
< de 150	No requiere
151 a 200	2 U
201 a 250	4 U
251 a 300	6 U
> de 300	8 U

El apoyo mecánico ventilatorio y la sedación se utilizan frecuentemente en pacientes politraumatizados, por lo que se recomienda un estricto monitoreo de la glucosa en pacientes con infusiones de insulina, ya que la posibilidad de hipoglucemia asintomática es mayor, con los efectos desafortunados ya comentados.

La mayoría de estos pacientes requiere el apoyo de aminas presoras y volumen durante la fase de reanimación cardiocirculatoria; la administración de fármacos adrenérgicos o su retiro pueden hacer variar los niveles de glucemia, y esta misma recomendación es válida para los esteroides.

Modulación de las respuestas hipermetabólica, hipercatabólica e inflamatoria: en la sección anterior se hizo alusión a diferentes propuestas para limitarlas; sin embargo, es importante recordar que a estos paciente no les “cae bien” una cirugía de más, ya que el estrés quirúrgico *per se* las amplifica, pero tampoco les “cae bien” una de menos, por lo que hay que tener en cuenta que no existe mejor inmunomodulador que la cirugía capaz de barrer bacterias, retirar el tejido necrótico y con la posibilidad de cubrir las heridas.

En el estado hipercatabólico, diabético o no, se deben tratar de mantener balances nitrogenados positivos; para ello se requiere medir el nitrógeno total no proteico en orina de 24 h. El aporte de nitrógeno deberá ser 2 g arriba del nivel de pérdida.

El apoyo metabólico nutricional es uno de los pilares más importantes en el tratamiento de los pacientes politraumatizados, y su objetivo se dirige a prevenir la desnutrición aguda; si no es posible corregirla o en casos como el de los pacientes quemados gravemente el tratamiento consiste en limitarla. Al favorecer un balance nitrogenado positivo también es importante establecer una adecuada relación kcal/N, y se recomienda en pacientes con niveles de estrés alto iniciar con 1/80, lo cual significa que por cada gramo de nitrógeno hay que proporcionar 80 kcal no proteicas, para garantizar que las proteínas no serán utilizadas como fuente energética y para que cumplan con funciones prioritarias, mejorando los mecanismos de reparación tisular y la respuesta inmunitaria; de acuerdo con la tolerancia, esta relación se puede llevar en forma progresiva hasta 1/120.

En todos los pacientes politraumatizados, y en particular en diabéticos, se debe preferir el uso temprano del tubo digestivo, ya que tiene diversas ventajas; la modulación de la respuesta metabólica al trauma previene la translocación bacteriana y evita cambios glucémicos extremos, si el tubo digestivo no es útil, la nutrición parenteral total implica la utilización de soluciones hiperosmolares, cuya composición tanto en macronutrientes como en micronutrientes se ajusta de acuerdo a las necesidades de cada caso, incluyendo los que tienen propiedades de estimular la respuesta inmunitaria (inmunonutrición). En algunas ocasiones, a pesar de poder utilizar el tubo digestivo éste es insuficiente para tolerar los requerimientos calórico proteicos necesarios, se puede establecer un apoyo mixto entero/parenteral.

Finalmente, el retiro abrupto de la nutrición parenteral total puede acompañarse de hipoglucemia en diabéticos y no diabéticos, por lo que se recomienda usar soluciones glucosadas al 10%, y suspenderlas con base en el monitoreo de la glucosa.

CONCLUSIONES

Los avances en el conocimiento de la respuesta metabólica al trauma y el desarrollo tecnológico en monitoreo y soporte para diversos sistemas vitales del organismo han permitido mejorar el pronóstico de los pacientes politraumatizados en la salas de cuidados intensivos. La hiperglucemia tiene efectos adversos en la evolución de los pacientes críticos, aunque al parecer en los diabéticos su impacto es menor. La infusión intensiva de insulina y el monitoreo estrecho en los niveles de glucosa han sido propuestos como eje central en la corrección de la hiperglucemia; sin embargo, en protocolos ambiciosos que pretendieron llevar a los pacientes a rangos euglucémicos < 100 mg/dL la mortalidad se incrementó y algunos de estos protocolos tuvieron que ser suspendidos.

La variabilidad glucémica se considera un factor independiente asociado a mortalidad en enfermos en estado crítico con y sin diabetes mellitus. En la literatura hay diversas propuestas para evaluarla y diferentes términos que intentar definirla, pero la variabilidad glucémica es una herramienta valiosa que en el futuro seguramente será más ampliamente utilizada y estandarizada en las unidades de cuidados intensivos; es deseable también poder contar con sistemas de monitoreo continuo de glucosa que optimicen el diagnóstico y el tratamiento de la hiperglucemia, disminuyan la hipoglucemia iatrogénica y abatan la variabilidad glucémica.

El manejo de los pacientes politraumatizados es complejo y el abordaje en los pacientes diabéticos no es diferente al del resto; los mejores resultados se alcan-

zan cuando se cuenta con guías que estandarizan de los diversos procesos de atención.

REFERENCIAS

1. *Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS)*. Secretaría de Salud. Portal de internet informe 2000–2008 SINAIS (SALUD.GOB.MX)
2. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), portal de internet.
3. **Rehan A, Robert A, Cherry RA, Lendel I, Mauger DT, Sara L:** Increased hospital morbidity among trauma patients with diabetes mellitus compared with age and injury severity score–matched control subjects. *Arch Surg* 2007;142(7):613–618.
4. **Díaz Parejo P, Stahl N, Xu W:** Cerebral energy metabolism during transient hyperglycemia in patients with severe brain trauma. *Intens Care Med* 2003;29:544–550.
5. **Cuthbertson AD, Ángeles V, Zamuy MA, León Sanz ML:** Post shock metabolic response. *Nutr Hosp* 2001;16:175–182.
6. **Cree MG, Aarsland A, Herndon DN, Wolf RR:** Role of fat metabolism in burn trauma–induced skeletal muscle insulin resistance. *Crit Care Med* 2007;35:476–483.
7. **Gauglitz G, Jeschke G:** Burn causes prolonged insulin resistance and hyperglycemia. En: Vincent JL: *Year–book of intensive care and emergency*. Springer, 2009.
8. **Hart DW, Wolf SE, Mlcak R:** Persistence of muscle catabolism after severe burn. *Surgery* 2000;128:312–319.
9. **Jeschke MG, Mlcak RP, Finnetry CC:** Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Crit Care Med* 2007;11:90.
10. **Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F, Miyoshi H, Wolfe R:** Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N Engl J Med* 1987;317:403–408.
11. **Wolf RR, Durkot MJ, Allsop JR, Burk FP:** Glucose metabolism in severe burned patients. *Metabolism* 1979;28:1031–1039.
12. **Cree MG, Zwetsloot JJ, Herndon DN:** Insulin sensitivity and mitochondrial function are improved in children with burn injury during a randomized controlled trial of fenofibrate. *Ann Surg* 2007;245:214–221.
13. **Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ:** Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992;130:43–52.
14. **Nasraway SA:** Hyperglycemia during critical illness. *J Parenter Enteral Nut* 2006;30:254–258.
15. **Calvet HM, Yoshikawa TT:** Infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15(2):407–421.
16. **Gauglitz GG, Herndon DN, Jeschke MG:** Insulin resistance postburn: underlying mechanisms and current therapeutic strategies. *J Burn Care Res* 2008;29:683–694.
17. **Egi M, Bellomo R, Stachowsky E, French CJ, Hart GK:** Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008;36:2249–2255. Continuing medical education article.
18. **Van den Berghe G, Wilmer A, Milants A:** Intensive insulin therapy in mixed medical /surgical intensive care unit: benefit vs. harm. *Diabetes* 2006;55:3151:3159.
19. **Ali NA, Krinsley JS, Preiser JC:** Glucose variability in critically ill patients. En: Vincent JL: *Year–book of intensive care and emergency*. Springer, 2009.
20. **Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G:** Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449–461.

21. **Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F:** Intensive insulin therapy in critical ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–1367.
22. **Finney SJ, Zekveld C, Elia A:** Glucose control and mortality in critical ill patients. *JAMA* 2003;2041–2047.
23. **Dellinger PR, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Clandra T:** Surviving sepsis guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(3):858–873.
24. **Dellinger PR, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R:** Surviving sepsis guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. *Crit Care Med* 2008;36(1):296–327.
25. **Krinsley JS:** Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36(11):3008–3013.
26. **Capes SE, Hunt D, Malmberg K:** Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in no diabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426–2432.
27. **Capes SE, Hunt D, Malmberg K:** Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773–778.
28. **Randy MY, Johnson DJ, Patel BM:** Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1558–1567.
29. **Hirsch IB:** Glycemic variability: it is not just about A_{1c} anymore! *Diab Tech Ther* 2005; 7:780–784.
30. **Monnier L, Mas E, Ginet C:** Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1681–1687.
31. **Egi M, Bellomo R, Stachowski E:** Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006;105:244–252.
32. **Otto N, Schindler R, Lun A, Boenisch O, Frei U, Opper M:** Hyperosmotic stress enhances cytokine and decreases phagocytosis *in vitro*. *Critical Care* 2008;12R:107.
33. **Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC:** Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in non-diabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426–2432.
34. **Holtfreter B, Bandt C, Kuhn SO:** Serum osmolality and outcome in intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:970–977.
35. **Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly S:** Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Crit Care Med* 2008;36(2):3233–3238.
36. **Hirshberg E, Lasen G, van Duker H:** Alterations in glucose homeostasis in pediatric intensive care unit: hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:361:366.
37. **Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM:** Association of hyperglycemia and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics* 2006;118:173–179.
38. **Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM Jr:** Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg* 2008;74:679–685.
39. **Ryan SA, Shandro T, Green K:** Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes* 2004;53:955–962.
40. **Ali NA, O'Brien JM Jr, Dungan K:** Glucose variability and mortality in patients with sep-

-
- sis. *Crit Care Med* 2008;36:2316–2321.
41. **Egi M, Bellomo R, Stachowsky E, French CJ, Hart GK:** Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006;105:244–252.
 42. **Herndon DN:** *Total burns care*. New York, Saunder Elsevier, 2007.
 43. **Pidcoke HF, Wade CE, Wolf SE:** Insulin and the burned patient. *Crit Care Med* 2007;35:524–530.
 44. **Gore CD, Wolf SE, Herndon DN, Wolf RR:** Metformin blunts stress-induced hyperglycemia after thermal injury. *J Trauma* 2003;54:555–561.

Síndrome metabólico

Fernando Guerrero Romero, Martha Rodríguez Morán, Miguel Cruz

INTRODUCCIÓN

La historia del síndrome metabólico (SM) tiene sus orígenes en 1923, cuando Kylin propuso que la hipertensión arterial, la hiperglucemia y la hiperuricemia eran entidades relacionadas entre sí.

Posteriormente, en 1940, Vague estableció la relación existente entre obesidad abdominal, distribución de grasa y diabetes tipo 2. En 1965 Avogaro y Crepaldi definieron el SM como la asociación de hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y obesidad.¹ Sin embargo, ante la ausencia de un enunciado de carácter universal para denominar al síndrome y sus componentes, Reaven² propuso el término de síndrome X para designar al conjunto de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular caracterizado por la presencia de resistencia a la insulina, alteraciones en el perfil de lípidos, elevación de la presión arterial y glucemia alterada. Posteriormente se acuñó el término de SM para designar al conjunto de anormalidades metabólicas que incluye la obesidad, la hiperglucemia, la disminución de HDL-colesterol, la hipertrigliceridemia y la hipertensión arterial.

La importancia del síndrome reside en el hecho de que quienes lo padecen incrementan el riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2^{3,4} y mortalidad cardiovascular.^{5,7} Al respecto, habrá que señalar que este problema de salud no sólo se observa en los países desarrollados, sino también en los que se encuentran en vías de desarrollo, como es México.

Cuadro 17–1. Factores de riesgo implicados en el desarrollo del síndrome metabólico**Factores de base**

- Obesidad
- Sedentarismo
- Dieta aterogénica

Factores de riesgo mayores

- Historia familiar de enfermedad cardiovascular
- Edad
- Tabaquismo
- Hipertensión
- HDL-colesterol bajo
- LDL-colesterol elevado

Factores de riesgo metabólicos

- Hipertrigliceridemia
- Resistencia a la insulina
- Intolerancia a la glucosa
- Estado proinflamatorio
- Estado protrombótico

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de SM se encuentran la obesidad abdominal^{8–10} y la resistencia a la insulina;^{11,12} otras condiciones asociadas son la inactividad física,¹³ la edad avanzada¹⁴ y algunas alteraciones hormonales.¹⁵ Estos factores de riesgo se clasifican en varias categorías, las cuales interactúan en la génesis del síndrome y en el incremento del riesgo cardiovascular y metabólico. El cuadro 17–1 describe los factores de riesgo de acuerdo a cada categoría.

DEFINICIONES DEL SÍNDROME METABÓLICO

El concepto de SM ha sido cuestionado, fundamentalmente por la naturaleza de su origen. En este sentido la principal crítica surge de que el concepto de SM se derivó de la definición propuesta por grupos de consenso y no de estudios de investigación, por lo que no es el resultado de un proceso basado en evidencias. De esa manera, se cuestiona el por qué de los componentes seleccionados, el por qué de los puntos de corte propuestos, y la reproductibilidad los aspectos de su reproductibilidad. Sin embargo, a pesar de las controversias suscitadas, se considera al SM como uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI, registrándose en las últimas dos décadas un incremento considerable en el número de personas que lo presentan, estimaciones que varían según la definición del SM utilizada (el cuadro 17–2 muestra un resumen de las diferentes definiciones del síndrome).

© Editorial Afili. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 17-2. Definiciones de síndrome metabólico

	OMS ³	ATP III ¹	IDF ⁵	EGIR ⁴	AAACE ⁵	REGODCI ⁶
Historia familiar					FH de DM, FH de HBP, FH de CVD, Historia de GDM, Historia de IGT	FH de DM, FH de HBP, FH de obesidad
Rasgos clínicos					Etnicidad, obesidad, edad > 40 años, sedentarismo, hipertensión o CVD, síndrome de ovarios poliquísticos, NASH, acantosis <i>nigricans</i>	Obesidad, hipertensión, peso al nacer
Cintura, cm		> 102 ♂ > 88 ♀	> 90 ♂ > 80 ♀	≥ 94 ♂ ≥ 80 ♀		
Cintura/cadera	> 0.90 ♂ > 0.85 ♀					
Índice de masa corporal	≥ 30					≥ 90 percentil
Presión arterial, mmHg	≥ 140/90	≥ 130/85	≥ 130/85	≥ 40/90	> 130/85	≥ 90 percentil
Triglicéridos, mg/dL	≥ 150	≥ 150	≥ 150	> 2 mmol/L	≥ 150	≥ 110
HDL-colesterol, mg/dL	< 35 ♂ < 39 ♀	< 40 ♂ < 50 ♀	< 40 ♂ < 50 ♀	< 1 mmol/L	< 40 ♂ < 50 ♀	≤ 40
Glucosa ayuno mg/dL	≥ 110	≥ 110	≥ 100	≥ 110	110 a 125 140 a 200	≥ 100
Glucosa poscarga						
Albuminuria	> 20 µg/min					
Resistencia a insulina	HOMA-IR			Insulina ayuno		

¹ Alteración del metabolismo de la glucosa y resistencia a insulina (HOMA-IR) + al menos dos criterios. El diagnóstico de obesidad se basa en el índice de masa corporal, o en el de cintura-cadera. ² Al menos tres de los criterios. ³ Obesidad abdominal + al menos dos. ⁴ Hiperinsulinemia de ayuno (≥ 25%) + al menos dos criterios. ⁵ Al menos 1 FH o rasgo clínico, y al menos dos de los criterios (obesidad = IMC ≥ 25 kg/m² o CC > 90 cm ♂ y > 80 cm ♀. ⁶ Cada FH y rasgo clínico = 1 punto. Elegibilidad para el segundo paso (medición de laboratorio) = 2 puntos. Se asigna un punto por cada resultado anormal de laboratorio. Diagnóstico de síndrome metabólico ≥ 3 puntos. La obesidad se establece de acuerdo al índice de masa corporal. OMS: Organización Mundial de la Salud; ATP III: Programa Nacional de Educación sobre colesterol, en el panel de tratamiento para adultos III; IDF: Federación Internacional de Diabetes; EGIR: Grupo Europeo para el estudio de resistencia a la insulina; AAACE: Asociación estadounidense de endocrinólogos clínicos; REGODCI: Grupo de investigación en diabetes y enfermedades crónicas; FH: historia familiar; DM2: diabetes tipo 2; HBP: hipertensión arterial; CVD: enfermedad cardiovascular; GDM: diabetes gestacional; IGT: intolerancia a la glucosa; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; ♂: hombre; ♀: mujer; HOMA-IR: modelo homeostático de resistencia a la insulina.

Al respecto, en 1998 el Grupo de Trabajo sobre Diabetes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) proporcionó una definición funcional del SM. La OMS elaboró una lista de criterios de diagnóstico clínico que se modificó un año más tarde, la cual consideraba que el síndrome se define por la presencia de diabetes tipo 2 (o alteración de la tolerancia a la glucosa) más al menos dos de los siguientes factores de riesgo: hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad y microalbuminuria. La principal controversia con la definición de la OMS es que basa el diagnóstico de obesidad en el índice de masa corporal o en el índice de cintura-cadera, que no son los índices más confiables para el reconocimiento de la obesidad, así como que la determinación de microalbuminuria no está disponible en todos los laboratorios, particularmente en los países en vías de desarrollo.

En 2001 el Grupo de Expertos del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol, en el Panel de Tratamiento para Adultos III (ATPIII), introdujo una definición de SM, quizás la más popular en virtud de que es posible determinar los componentes del SM en prácticamente todos los entornos clínicos y de investigación.¹⁶ Según esta definición, se integra el diagnóstico de SM por la presencia de al menos tres de cinco componentes: obesidad, elevación de las cifras de presión arterial, hiperglucemia, disminución de HDL-colesterol e hipertrigliceridemia.

La Asociación Estadounidense de Corazón y el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (AHA-NHLBI) recientemente publicaron una clasificación actualizada del ATPIII.¹⁷ Esta definición no considera necesaria la existencia de un perímetro de cintura elevado si tres de los siguientes factores de riesgo están presentes: elevación de los niveles séricos de triglicéridos (150 mg/dL o tratamiento farmacológico), hipoalfalipoproteinemia (HDL-colesterol < 40 mg/dL en varones y 50 mg/dL en mujeres, o tratamiento farmacológico), cifras elevadas de presión arterial (presión sistólica \geq 130 mmHg o presión diastólica \geq 85 mmHg, o tratamiento farmacológico), o hiperglucemia en ayuno (niveles plasmáticos de glucosa en ayuno \geq 100 mg/dL, o tratamiento hipoglucemiante).

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) propuso una definición de SM en la que la obesidad central es un requisito necesario, estableciendo los puntos de corte del perímetro de cintura para definir la obesidad central según grupos étnicos: europeos, sudasiáticos, chinos y japoneses.¹⁸ La definición de la IDF se basa en pruebas de que la adiposidad central es común a todos los componentes del síndrome metabólico. Un mayor perímetro de cintura, medida aceptada como indicador de adiposidad abdominal es un requisito para el diagnóstico del síndrome, de acuerdo a la definición de la IDF, por lo que el perímetro de cintura constituye la prueba inicial para el escrutinio del SM.¹⁹ El punto de corte del perímetro de cintura, establecido por la IDF para definir obesidad central, es de 94 y 80 cm para hombres y mujeres europeos, y de 90 y 80 cm para hombres y mujeres asiáticos,^{20,21} sugiriéndose que este último parámetro se aplique a la población latinoamericana.

El Grupo Europeo para el Estudio de Resistencia a la Insulina define el SM por la presencia de hiperinsulinemia de ayuno ($\geq 25\%$) y al menos tres de los siguientes criterios: perímetro de cintura ≥ 94 cm en los hombres y ≥ 80 cm en las mujeres, presión arterial $\geq 140/90$ mmHg, triglicéridos séricos > 2 mmol/L, HDL-colesterol < 1 mmol/L, y glicemia en ayuno ≥ 110 mg/dL.

La Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos introdujo en la definición de SM rasgos clínicos, información relacionada al antecedente familiar, y la etnicidad. De acuerdo a esta definición, el diagnóstico de SM se establece por la presencia de al menos un rasgo clínico y antecedente familiar más dos de los siguientes: obesidad (definida con base en el índice de masa corporal e índice de cintura-cadera), presión arterial elevada, hipertrigliceridemia, disminución de HDL-colesterol, hiperglucemia de ayuno o posprandial.

Ante la ausencia de definiciones en el grupo pediátrico, recientemente el grupo de autores del presente escrito propuso una definición aplicable para este sector de la población.²² En esta definición se incluyen rasgos clínicos y de antecedente familiar. A cada rasgo clínico se le asigna el valor de un punto y a cada medición de laboratorio fuera de los rangos de referencia dos puntos. La determinación de laboratorio se recomienda con dos o más puntos clínicos. El diagnóstico de SM se establece por la presencia de ≥ 3 puntos. Además de las controversias señaladas al principio, uno de los problemas en torno al síndrome metabólico es que la estimación de su prevalencia varía de manera significativa de acuerdo a la definición utilizada.

EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO

El movimiento continuo de las poblaciones, el incremento en la longevidad, los cambios en el estilo de vida y la predisposición genética coadyuvan en el incremento de la prevalencia del SM que se observa en las últimas décadas.²³

Se calcula que 50 millones de estadounidenses padecen SM y que en Europa la incidencia de SM presenta un incremento similar al observado en EUA.²⁴ Por otro lado, se documentó que millones de chinos presentan SM, la mitad de los cuales son ancianos residentes en Beijing.²⁵ En los países en vías de desarrollo la prevalencia del síndrome varía de 13% en China a 30% en Irán.

En una encuesta realizada en Singapur, la prevalencia del síndrome, de acuerdo a los criterios de la OMS y del ATPIII, difiere entre los principales grupos étnicos: 15% en chinos, 19% en malayos y 20% en hindús.²⁶ Asimismo, en una encuesta transversal realizada entre los indios asiáticos se encontró una prevalencia de 23,18 y 26%, utilizando las definiciones de la OMS, ATPIII e IDF, respectivamente.²⁷

Cuadro 17-3. Prevalencia de síndrome metabólico en diferentes poblaciones

	Población	n	Edad	Criterio diagnóstico	Prevalencia (%)
Ford ES	Caucásicos (NIH III)	8 814	> 20	ATPIII	23.7
Ford ES	Mexicanoamericanos		> 20	ATPIII	31.9
Meigs JB	Caucásicos		20 a 70	ATPIII	24.0
Park YW	Multiétnico	12 363	> 20	ATPIII	22.8
Al-Lawati JA	Multiétnico	1 419	> 20	ATPIII	21.0
Araneta MR	Mujeres filipinas	294	50 a 69	ATPIII	34.0
Araneta MR	Mujeres caucásicas	379	50 a 69	ATPIII	13.0
Ford ES	Multiétnico	8 608	> 20	ATPIII	23.9
Ford ES	Multiétnico	8 608	> 20	OMS	25.1
Rosell M	Estocolmo	4 232	> 16	OMS	20.0
Rosell M	Estocolmo*	4 232	>16	OMS	8.0
Vanhala MJ	Finlandia	1 355	> 20	OMS	17.0
EGIR	Multicéntrico	16 859	> 20	OMS	16.0
Maruques-Vidal P	Francia	1 153	> 20	OMS	17.5
Abdul-Rahim HF	Palestina	992	30 a 65	OMS	17.0
Meigs JB	Caucásicos (FOS)	3 224	30 a 79	ATPIII y OMS	24.0 y 24.0
Meigs JB	Blancos no hispanos	1 081	30 a 79	ATPIII y OMS	23.0 y 21.0
Meigs JB	Mexicanoamericanos	1 656	30 a 79	ATPIII y OMS	31.0 y 30.0

Bin Lu y col., que estudiaron una población de 1 008 pacientes chinos mayores de 30 años de edad con diagnóstico de diabetes tipo 2, reportaron una prevalencia de SM de 50.0, 55.7 y 70.0%, con base en las definiciones de la IDF, ATPIII y la OMS, respectivamente.

En la tercera encuesta nacional de salud y nutrición (NHANES III) de EUA se reportó una prevalencia de SM, ajustada por la edad, de 23.7%, la cual fue más elevada en la población de mexicanoamericanos.²⁸

El cuadro 17-3 muestra la prevalencia de SM en diversas poblaciones, destacando las diferencias que derivan según la definición utilizada en el diagnóstico del síndrome.

En México Aguilar-Salinas y col. publicaron en 2004 la prevalencia de SM ajustada por edad, la cual en la población general fue de 13.6 y de 26.6%, y en los pacientes sin diabetes de 9.2 y de 21%, de acuerdo con los criterios establecidos por la OMS y el ATPIII, respectivamente.²⁹ En la población estudiada 35% de los pacientes afectados era mayor de 40 años de edad y 90% tenía sobrepeso u obesidad.²⁹

Por otra parte, en un estudio de población que incluyó 700 sujetos, hombres y mujeres aparentemente sanos de la ciudad de Durango, al norte de México, la prevalencia de SM fue de 22.3, 22.6 y 15.4% de acuerdo a las definiciones de la

IDF, ATPIII y OMS, respectivamente, lo que sugiere que la definición de la IDF tiene mayor concordancia con la definición del ATPIII, en comparación con la definición de la OMS.³⁰

Otro estudio realizado en 325 adultos varones de cuatro áreas residenciales de la ciudad de Oaxaca (rurales y urbanas), que utilizó la definición de la IDF, demostró una prevalencia del síndrome de 41.2%, dos veces mayor en los sujetos de alto nivel económico habitantes de zonas urbanas (45.4%), en comparación con los sujetos de bajos ingresos habitantes de las zonas rurales (27.6%). En este estudio el mayor riesgo para SM se asoció con un índice bajo en la calidad nutricional, lo que apoya la hipótesis de que la transición nutricional ejerce un papel relevante en la génesis del síndrome.³¹

El Estudio de Diabetes de la Ciudad de México (MCDS), estudio de cohortes al que en condiciones basales se enrolaron 2 282 personas de 1990 a 1992, en el periodo 1993 a 1995 se analizaron 1 764 personas y de 1997 a 1999 se analizaron 1 754 sujetos; se demostró una prevalencia de SM, de acuerdo a la definición del ATPIII, de 38.9% en 1990 a 1992, 43.4% en 1993 a 1995, y 39.9% en 1997 a 1999. La elevación en la prevalencia de SM entre las condiciones basales y el periodo de 1993 a 1995 se atribuyó a la disminución del perímetro de cintura, glucemia en ayuno y niveles séricos de HDL-colesterol, mientras que la disminución en la prevalencia de SM observada entre los periodos de 1993 a 1995 y 1997 a 1999 se atribuyó a la elevación en la presión arterial y los niveles séricos de triglicéridos documentados en la población en estudio.³²

En cuadro 17-4 se muestra la prevalencia de SM documentada en diferentes regiones de México.

Los estudios sobre la prevalencia del síndrome en niños y adolescentes son escasos (cuadro 17-5). En este sector de la población las variaciones en la prevalencia del síndrome parecen depender sobre todo de la presencia de obesidad, más que del criterio diagnóstico utilizado. Sin embargo, es necesario destacar que un

Cuadro 17-4. Prevalencia de síndrome metabólico en adultos de México

	Población	N	Edad (años)	Criterio diagnóstico	Prevalencia (%)
Aguilar Salinas C ³³	General	2 158	20 a 69	ATPIII y OMS	26.6 y 13.6
Aguilar Salinas C ³³	Sin diabetes	2 158	20 a 69	ATPIII y OMS	21.4 y 9.2
Lorenzo C ³⁴	General	2 282/1 754	90 a 92/97 a 99	ATPIII	38.9/39.9
Guerrero Romero F ³⁵	General	700	30 a 69	IDF/ATPIII/OMS	22.3/22.6/15.4
González Chávez ³⁶	General	189	> 18	ATPIII/IDF/OMS	46.5/43.3/36.5

Cuadro 17-5. Prevalencia de síndrome metabólico en niños y adolescentes

	Población	N	Edad	Criterio diagnóstico	Prevalencia (%)
Cook S	EUA no obesos	2 430	12 a 19	ATPIII	4.2
Cook S	EUA obesos	2 430	12 a 19	ATPIII	28.7
Csábi G	Europa no obesos	419	10 a 19	OMS	0.0
Csábi G	Europa obesos	419	10 a 19	OMS	8.7
Barja S	Chile obesos	1 355	10 a 16	ATPIII	11.0
Rodríguez Morán	Mexicanos no obesos	697	10 a 19	REGODCI	21.3
Rodríguez Morán	Mexicanos obesos	268	10 a 19	REGODCI	26.1

REGODCI: Grupo de Investigación en Diabetes y Enfermedades Crónicas.

amplio sector de la población infantil en México, a pesar de tener un peso corporal dentro de los parámetros de normalidad, presenta anormalidades en el perfil de lípidos, acuñándose el término de niños de peso normal metabólicamente obesos para referirse a este grupo de alto riesgo.²²

Respecto a la casuística mostrada en el cuadro 17-5, el criterio diagnóstico del REGODCI parece reconocer de manera apropiada la presencia de SM en los niños delgados, metabólicamente obesos.

Finalmente, teniendo en cuenta que el perímetro de cintura es la medición que de mejor manera identifica el riesgo asociado a la obesidad, en Japón Kazuo Hara y col. estudiaron 697 pacientes con edades de entre 30 y 80 años, quienes acudían a un examen físico de rutina, con la intención de investigar la relación existente entre los puntos de corte del perímetro de cintura para definir obesidad central y la detección de los diferentes componentes del síndrome, proponiendo un punto de corte óptimo de 85 cm en hombres y de 78 cm en mujeres.²⁰

Por otro lado, Peter T. Katzmarzyk y col. compararon el valor predictivo de los criterios del ATPIII, el ATPIII Revisado y de la IDF, para evaluar el efecto del perímetro de cintura sobre el riesgo de mortalidad. Encontraron que los criterios de la IDF y ATPIII predicen de forma comparable el riesgo de muerte en hombres, y establecieron que el perímetro de cintura es un componente importante del SM.³⁷

En México, dado que el valor de referencia del perímetro de cintura, según la propuesta de la IDF para las poblaciones latinoamericanas, fue determinado en poblaciones sudasiáticas (chinos, malayos e hindús), cuyas condiciones genéticas y medioambientales influyen sobre la constitución física de su población, y que son diametralmente opuestas a las nuestras, el grupo autor de este escrito realizó un estudio en una población de 1 036 pacientes sanos, residentes del área metropolitana de la Ciudad de México, en quienes se analizó la asociación de los factores de riesgo para SM, estableciéndose que el punto de corte del perímetro de

cintura ≥ 98 cm en hombres y ≥ 84 cm en mujeres³⁸ es el más apropiado para la definición de obesidad central de esta población. Sin embargo, es necesario extender estos estudios a otras regiones del país, debido a las variaciones en los hábitos de alimentación y las características antropométricas de estas poblaciones.

OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

La obesidad es la condición clínica más fácil de descubrir y el componente central del SM, por lo que su detección ayuda a la planeación de las políticas de salud orientadas a la prevención primaria del síndrome.

En México la prevalencia de sobrepeso es de 17% en las mujeres adultas, de 9.8% en las adolescentes de 12 a 14 años de edad, y de 7.7% en las adolescentes de 15 a 19 años de edad; en los niños y niñas de 5 a 11 años de edad la prevalencia de sobrepeso es de 19.5%, mientras que en los menores de cinco años de edad es de 4.7%.³⁹

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006), el sobrepeso y la obesidad son problemas que afectan a 70% de la población mexicana entre los 30 y 60 años de edad (mujeres 71.9%, hombres 66.7%).

Con respecto a la prevalencia de otros componentes del SM, en la ENSANUT 2006 se reportó una prevalencia de diabetes tipo 2 de 7.0% (mujeres 7.3%, hombres 6.5%) y de hipertensión arterial de 30.8% (mujeres 18.7%, hombres 11.4%).⁴⁰ Aguilar Salinas y col. reportaron una elevada prevalencia de hipoalfalipoproteinemia y otras formas de dislipidemia en adultos mexicanos, incluso más elevadas que las reportadas a nivel mundial.²⁹

CONSIDERACIONES FINALES

Lo que es incuestionable es que algunas de las consecuencias del SM, como la diabetes y las comorbilidades asociadas (infarto del miocardio, infarto cerebral), ocupan el primero, el segundo y el quinto lugar como causa de muerte en México.

No existe un tratamiento específico para el síndrome metabólico, cada componente debería tratarse enérgicamente por separado; en este contexto, la prevención del sobrepeso y la obesidad a través de cambios en el estilo de vida podrían ayudar a reducir este problema de salud pública.

El concepto de SM es importante para el profesional de la salud, pues la detección de uno de los componentes del síndrome obliga a la búsqueda de los otros

(p. ej., el hallazgo de sobrepeso u obesidad debe motivar a realizar la evaluación de los niveles de glucosa, el HDL-colesterol, los triglicéridos y la tensión arterial).

La resolución de uno de los componentes, en lo general, influye favorablemente en la resolución de los otros, lo que puede magnificar el impacto de los programas orientados a la reducción del riesgo cardiovascular y metabólico de la población del país.

REFERENCIAS

1. **Alberti G:** Introduction to the metabolic syndrome. *Eur Heart J Suppl* 2005;7(Suppl D): D3–D5.
2. **Reaven GM:** Why syndrome X? From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome. *Cell Metab* 2005;1:9–14.
3. **Reaven GM:** The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004;33:283–303.
4. **Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ:** The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415–1428.
5. **Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E et al.:** The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709–2716.
6. **Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ et al.:** Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245–1250.
7. **Hunt KJ, Reséndez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP,** San Antonio Heart Study: National Cholesterol Education Program vs. World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004;110:1251–1257.
8. **Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A et al.:** Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperlipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102:179–184.
9. **Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR:** The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427–436.
10. **Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM et al.:** Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:2087–2094.
11. **Reaven GM:** Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–1607.
12. **Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP:** Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416–422.
13. **Gustat J, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS:** Relation of self-rated measures of physical activity to multiple risk factors of insulin resistance syndrome in young adults: the Bogalusa Heart Study. *J Clin Epidemiol* 2002;55:997–1006.

14. **Ford ES, Giles WH, Dietz WH:** Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356–359.
15. **Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE:** Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929–1935.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
17. **Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH et al.:** Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:1–6.
18. **Alberti KG, Zimmet P, Shaw J,** IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–1062.
19. **Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C et al.:** Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460–468.
20. **Hara K, Matsushita Y, Horikoshi M, Yoshiike N, Yokoyama T et al.:** A proposal for the cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. *Diabetes Care* 2006;29:1123–1124.
21. **Lu B, Yang Y, Song X, Dong X, Zhang Z et al.:** An evaluation of the International Diabetes Federation definition of metabolic syndrome in Chinese patients older than 30 years and diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2006;55:1088–1096.
22. **Rodríguez MM, Salazar VB, Violante R, Guerrero RF:** Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10 to 18 years. *Diabetes Care* 2004;27:2516–2517.
23. **Mohan V, Blasubramanyam M, Radha V:** Genomics and proteomics of type 2 diabetes in Indians. *J Assoc Physicians India* 2005;53:507–509.
24. **Hillier TA, Fagot Campagna A, Eschwege E, Vol S, Cailleau M,** the DESIR Study Group: Weight change and changes in the metabolic syndrome as the French population moves towards overweight: the DESIR cohort. *Int J Epidemiol* 2006;35:190–196.
25. **He Y, Jiang B, Wang J, Feng K, Chang Q et al.:** Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to cardiovascular disease in an elderly Chinese population. *JACC* 2006; 47(8):1588–1594.
26. **Tan CE, Ma S, Wai D:** Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care* 2004; 27:1182–1186.
27. **Deepa M, Farooq S, Datta M, Deepa R, Mohan D:** Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATP III and IDF definitions in Asian Indians: the Chennai urban rural epidemiology study (CURES–34). *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23(2):127–134.
28. **Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES:** Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care* 2004;27:1182–1186.
29. **Aguiar Salinas CA, Rojas R, Gómez Pérez FJ, Valles V, Ríos Torres JM et al.:** High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 2004;35(1):76–81.
30. **Guerrero RF, Rodríguez MM:** Concordance between the 2005 International Diabetes Federation definition for diagnosing metabolic syndrome with the National Cholesterol

- Education Program Adult Treatment Panel III and the World Health Organization definitions. *Diabetes Care* 2005;28(10):2588–2589.
31. **Ramírez VE, Arnaud VMR, Delisle H:** Prevalence of the metabolic syndrome and associated lifestyles in adult males from Oaxaca, Mexico. *Salud Pùb Mex* 2007;49(2):94–102.
 32. **Lorenzo C, Williams K, González VC, Haffner SM:** The prevalence of the metabolic syndrome did not increase in Mexico City between 1990–1992 and 1997–1999 despite more central obesity. *Diabetes Care* 2005;28(10):2480–2485.
 33. **Aguiar Salinas CA, Rojas R, Gómez Pérez FJ, Valles V, Ríos Torres JM et al.:** Analysis of the agreement between the World Health Organization criteria and the National Cholesterol Education Program–III definition of the metabolic syndrome: results from a population-based survey. *Diabetes Care* 2003;26:1635.
 34. **Lorenzo C, Williams K, González VC, Haffner SM:** The prevalence of the metabolic syndrome did not increase in Mexico City between 1990–1992 and 1997–1999 despite more central obesity. *Diabetes Care* 2005;28:2480–2485.
 35. **Guerrero RF, Rodríguez MM:** Concordance between the 2005 International Diabetes Federation definition for diagnosing metabolic syndrome with the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III and the World Health Organization definitions. *Diabetes Care* 2005;28:2588–2589.
 36. **González CA, Simental L, Elizondo AS, Sánchez ZJ, Gutiérrez SG et al.:** Prevalencia del síndrome metabólico entre adultos mexicanos no diabéticos, usando las definiciones de la OMS, NCEP–ATPIIIa e IDF. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2008;71:11–19.
 37. **Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, Church TS, Blair SN:** The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome: prospective analyses of mortality in men. *Diabetes Care* 2006;29:404–409.
 38. **Alonso AL, Munguía MC, Ramos PD, Hernández SD, Kumate J:** Waist perimeter cut-off points and prediction of metabolic syndrome risk. A study in a Mexican population. *Arch Med Res* 2008;39(3):346–351.
 39. **Salazar ME, Allen B, Fernández OC, Torres MG, Galal O:** Overweight and obesity status among adolescents from Mexico and Egypt. *Arch Med Res* 2006;37:535–542.
 40. **Sepúlveda J:** *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006)*. México, Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.

Diabetes mellitus tipo 2 en adolescentes

Aleida de Jesús Rivera Hernández

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es la enfermedad crónica más frecuente en la población pediátrica de EUA.¹ Hasta hace algunos años los casos de DM tipo 2 en niños y adolescentes eran excepcionales; sin embargo, debido a la epidemia de sobrepeso y obesidad que los afecta, la prevalencia de DM tipo 2 (DM2) en esta población ha aumentado de 15 a 33 % en los últimos 15 años,² con un pico de presentación a la edad de 13.5 años.³ En México la obesidad en niños tiene una prevalencia de 8.2% y el sobrepeso 23.6%. La prevalencia de sobrepeso y obesidad aumentó de 1999 a 2006 de 20 a 27% en mujeres y en varones de 17 a 26%, por lo que se ha estimado una velocidad de aumento de 0.8 puntos porcentuales por año, mientras que en mujeres adolescentes hay una prevalencia de 27.5% y en hombres del mismo grupo de 24.7%. En el mismo estudio se reportó que en México 25% de los niños obesos y 21% de los adolescentes obesos tienen glucemia > 140 mg/dL, y 4% de estos jóvenes tienen DM2 no diagnosticada.⁴ En EUA se refieren desde 0.53 casos por 1 000 en una cohorte con seguros médicos, hasta 1.5 casos por 1 000 en población abierta.⁵ Otro estudio realizado en EUA, que incluyó 55% de población de origen mexicano, encontró una incidencia de DM2 en niños menores de 10 años de edad de 3.3%, en adolescentes de 10 a 14 años de edad de 37.9%, y el grupo etario de 15 a 19 años de edad de 58%.⁶

Esta variación en la prevalencia de DM depende de las características del estudio: población estudiada, nivel socioeconómico, grupo etario, étnico, búsqueda intencionada de la DM, etc.

En términos generales, diversas publicaciones a nivel internacional indican que el riesgo de desarrollar DM2 no es igual para todas las poblaciones. Al analizar el grupo etario de 10 a 19 años de edad,³ la proporción de casos nuevos de diabetes mellitus en nativos americanos la DM2 representa 76% de los casos, mientras que en afroamericanos 40%, en americanos de origen hispano 22% y en blancos no hispanos 13%. Esta diferencia es más evidente en el subgrupo de 15 a 19 años de edad, desde 5.6% en blancos no hispanos hasta 49.4% en indios americanos, pasando por 17% en hispanos; pero no sólo el grupo étnico parece influir, pues de acuerdo al género, en el sexo femenino la DM2 es más común.⁷

En cuanto a la edad, el riesgo de desarrollar alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, ya sea glucosa de ayuno anormal (GAA), intolerancia a la glucosa (ITG) o DM2, es mayor en adolescentes; este fenómeno biológico puede ser explicado por una mayor resistencia a la insulina mediada por las hormonas sexuales esteroideas y la hormona de crecimiento, que en conjunto determinan el brote puberal.

La diabetes mellitus se define como un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por un trastorno en el metabolismo intermedio de carbohidratos, lípidos y proteínas. Se clasifica en cuatro grupos, de acuerdo a la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés): tipo 1, tipo 2, otros tipos de diabetes y la diabetes gestacional.

La DM2 es la más común en adultos; sin embargo, en adolescentes su incidencia y su prevalencia se han incrementado en forma paralela al sobrepeso y la obesidad, y existen evidencias acerca de esta asociación. En numerosos estudios se demuestra una correlación negativa entre la sensibilidad a la insulina y el índice de masa corporal (IMC) y el porcentaje de grasa corporal en niños púberes y prepúberes, una prevalencia alta de ITG y obesidad severa (21 a 25%); la asociación entre el IMC en la infancia y el desarrollo de síndrome metabólico, una condición cuya base fisiopatológica conlleva resistencia a la insulina y finalmente a un estado de hiperinsulinismo y obesidad en niños, es capaz de predecir en algunos grupos étnicos de alto riesgo el desarrollo de DM2 en adolescentes y adultos jóvenes.⁷

El mayor riesgo de DM2 en niños y adolescentes obesos puede deberse al aumento en la resistencia a la insulina (RI) que se observa en estos pacientes, pues la base fisiopatológica de este tipo de diabetes implica que este fenómeno biológico se acompañe de una reducción absoluta o relativa en la secreción de insulina.⁸ En algunos estudios realizados en adolescentes con DM2, al compararse con sus pares también obesos pero sin esta patología, se encontró que la sensibilidad a la insulina era menor hasta en 50% o tres a cuatro veces más baja.^{9,10} Estos hallazgos sugieren la importancia que juega la obesidad como elemento que influye en forma negativa en la acción biológica de la insulina desde el punto de vista metabólico.

La obesidad *per se* no determina el grado de RI, ya que la distribución de la grasa corporal, en particular la localizada a nivel visceral, también llamada central o desde el punto de vista clínico en forma de “manzana”, se ha asociado con una reducción de hasta 40% en la sensibilidad a la insulina en niños obesos, que no depende del grupo étnico estudiado.¹¹ Asimismo, la circunferencia abdominal parece ser un factor predictor independiente de RI y de síndrome metabólico en adolescentes después de ajustarla con el IMC.¹² Por el momento se desconocen con exactitud los genes que determinan este tipo de distribución de la grasa corporal; sin embargo, los estudios de asociación genómica han identificado al menos 20 *loci* que confieren mayor riesgo de desarrollar DM2 y numerosos calpaína α , PPAR- γ , polimorfismos en múltiples genes: PPAR 10 y del receptor adrenérgico,¹³ que fortalecen de algún modo la llamada teoría del “gen ahorrador”.

Sin embargo, el riesgo de desarrollar DM2 no sólo depende de la RI, pues debe existir también algún grado de disfunción de la célula β del páncreas. En adolescentes con DM2 se ha encontrado una reducción en la primera fase de secreción de insulina de hasta 75% y de 50% en la segunda.¹¹ En algunos estudios también se han detectado defectos en el procesamiento de la proinsulina a insulina.¹⁰ La alteración en la relación proinsulina/insulina a favor de la primera se traduciría como una reducción de los efectos biológicos de la insulina y en el metabolismo de la glucosa en los tejidos insulino-dependientes (hígado, músculo y tejido adiposo). La evidencia sugiere que, al igual que en los adultos, la disfunción de es un componente importante en la fisiopatología de la célula β la DM2 en adolescentes. En cuanto al papel de la autoinmunidad en estos pacientes, los estudios reportan autoanticuerpos desde 5 hasta 40% aproximadamente.¹⁴

ETIOPATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La patogénesis de la DM2 conlleva no sólo factores biológicos, y desde hace varias décadas se propuso la existencia de un genotipo “ahorrador” que confería una ventaja evolutiva a los portadores en caso de hambrunas; sin embargo, con los cambios ambientales derivados de los avances tecnológicos, que implican cambios en el estilo de vida caracterizados por una reducción en la actividad física y una mayor disponibilidad de alimentos muy densos desde el punto de vista calórico, que en conjunto con una estrategia de mercadotecnia que promueve el consumo de porciones cada vez más grandes de todos tipo de alimentos (comida rápida, alimentos chatarra, etc.) y una propaganda dirigida a la población pediátrica, ha transformado este genotipo-fenotipo en un factor de riesgo para la salud de este grupo poblacional.

La mayoría de los estudios acerca de la patogénesis de la DM2 en adolescentes favorece la teoría de la interacción de factores genéticos y ambientales que condi-

cionan un aumento en la resistencia a la insulina a nivel tisular (tejido adiposo, músculo e hígado) desencadenado por la obesidad. Esta RI a nivel del tejido adiposo permite la activación de la lipasa hormonosensible, con la consiguiente liberación de ácidos grasos libres (AGL) a la circulación que inducen lipotoxicidad a nivel tisular y una mayor disponibilidad de AGL a nivel hepático, lo que promueve la formación de colesterol de muy baja densidad que se puede evaluar con un perfil de lípidos, donde se encontrará elevación de triglicéridos en forma predominante. A estas alteraciones biológicas se suma el estado proinflamatorio causado también por la obesidad central, un tejido activo desde el punto de vista metabólico, que provoca un incremento en la liberación de adipocitocinas que inducen resistencia a la insulina (leptina, resistina, factor de necrosis tumoral alfa, etc.) y un decremento en la producción de adiponectina, la única adipocitocina que mejora la sensibilidad a la insulina. Así, el estado proinflamatorio, los fenómenos de lipotoxicidad y glucotoxicidad, en conjunto con una mayor producción de hormonas (del crecimiento y sexuales esteroideas) en los adolescentes, aumentarán el riesgo de desarrollar DM2. Por lo tanto, la historia natural de la DM2 se podría sintetizar en dos elementos generales:

1. La resistencia a la insulina a nivel hepático provoca un incremento en la producción hepática de glucosa, mientras que en el músculo condiciona una menor tasa de utilización de glucosa, lo cual traduce una elevación de la glucosa que requerirá una mayor producción de insulina.
2. El agotamiento y muerte de la célula del páncreas, que a largo plazo causa diabetes mellitus tipo 2.

Esta compleja interacción genética y ambiental que da origen a la DM2 puede explicar la mayor incidencia y prevalencia de esta enfermedad en la población en general, sin importar el grupo étnico, la edad y el género de los individuos afectados, con variaciones en la presentación de acuerdo al factor predominante: RI y déficit absoluto o relativo en la secreción de insulina.

La interacción entre los factores genéticos y ambientales en el desarrollo de DM2 se muestra en la figura 18-1.

En resumen, la RI a largo plazo causa una menor tasa de secreción de insulina debido a reducción y agotamiento de las células β del páncreas, lo que condiciona diversos grados de alteración en el metabolismo de los carbohidratos (figura 18-2).

El conocimiento de la patogénesis de DM2 ha facilitado la identificación de factores de riesgo de tipo genético y ambiental¹⁵ que permiten dirigir el escrutinio a una población específica, con base en características genéticas y ambientales; estas últimas involucran desde el ambiente materno, que causaría retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), recién nacido pequeño para edad gestacional (PEG)

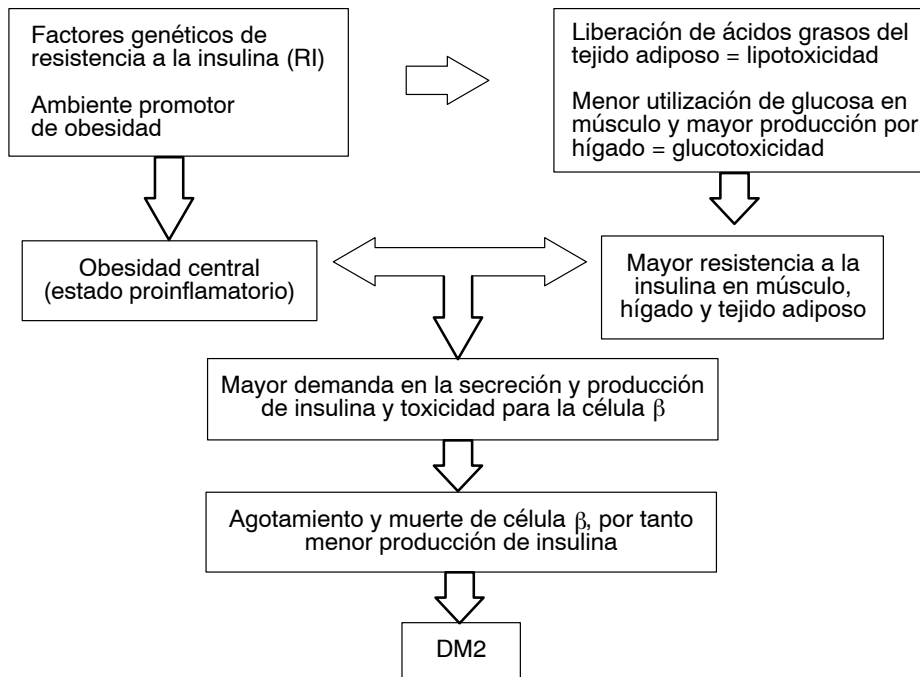


Figura 18-1. Interacción de la genética y el ambiente en el desarrollo de DM2.

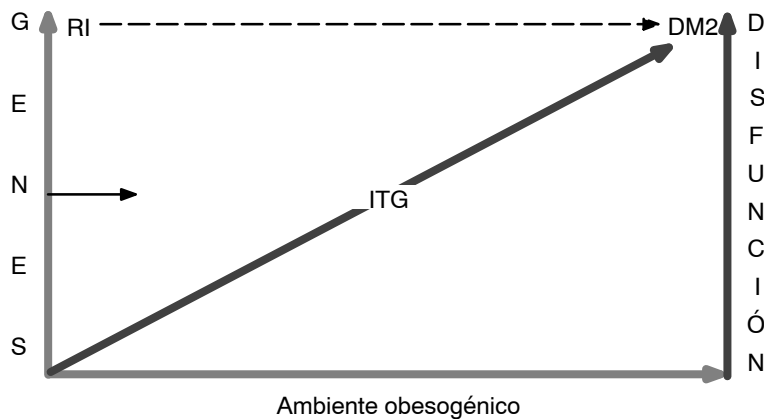


Figura 18-2. La fecha diagonal indica que a mayor interacción de carga genética de resistencia a la insulina (RI) y mayor disfunción de la célula β , en relación con un ambiente que condicione sobrepeso u obesidad, mayor riesgo señalado con la fecha diagonal de intolerancia a la glucosa (ITG) o diabetes tipo 2 (DM2).

**Cuadro 18–1. Factores de riesgo para desarrollar DM2.
Retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU), pequeño para
edad gestacional (PEG), síndrome de ovario poliquístico (SOP)**

	Genéticos	Ambientales
Generales	Hispanos, nativos americanos/ afroamericanos	Cambios en el estilo de vida (sedentarismo, consumo de alimentos “chatarra”, etc.)
Personales	Historia de DM2 en familiares de 1 ^{er} y 2 ^o grado	Signos clínicos/Condiciones asociadas a RI: obesidad, pubertad, RCIU, PEG, SOP, etc.

hasta condiciones extrauterinas que aumentan la RI, como sedentarismo, obesidad acompañada o no de acantosis *nigricans*, un marcador cutáneo de RI, pubertad, síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), hipertensión arterial sistémica (HAS), dislipidemia, etc. (cuadro 18–1).

CUADRO CLÍNICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Al identificar los factores de riesgo para el desarrollo de DM2 en la historia clínica del paciente, en los antecedentes heredo–familiares, en la exploración física a través de los datos antropométricos (IMC, circunferencia de la cintura, etc.) y la acantosis *nigricans*, se pueden optimizar los recursos en los sistemas de salud encaminados a realizar el escrutinio y diagnóstico de esta patología, con el objetivo de prevenir las complicaciones microvasculares y macrovasculares asociadas a la DM2 al detectar y tratar en forma oportuna a los pacientes. Además, la búsqueda intencionada de sobrepeso en adolescentes, definido como un IMC mayor a la percentila 85 (p 85) hasta la 95 (p 95), y de obesidad como un IMC mayor a la percentila 95 (p 95), podría ser útil incluso para prevenir la DM2.¹⁶ En población pediátrica el cuadro clínico de DM2 se caracteriza por obesidad o sobrepeso hasta en 80% de los adolescentes, aunado a glucosuria y cetonuria; esta última se observa en 33% de los pacientes, mientras que la poliuria, la polidipsia y la pérdida de peso ocurren en algunos casos, en tanto la cetoacidosis como manifestación inicial se presenta en 5 a 25% de los pacientes con este tipo de diabetes,⁵ por lo que en muchos casos esta complicación aguda no permite distinguir entre la DM2 y la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) de reciente inicio.

En relación con los hallazgos a la exploración física, la acantosis *nigricans* (AN) se define como una hiperplasia del estrato espinoso de la piel que se manifiesta como una coloración oscura localizada en áreas intertriginosas como la base del cuello, las axilas, las áreas antecubitales y la zona del cinturón. En numerosos estudios la AN se ha asociado a obesidad, RI e hiperinsulinismo. Este

Cuadro 18–2. Diferencias clínicas y bioquímicas al diagnóstico entre DM2 y DM1

Cuadro clínico	DM1	DM2
Historia familiar de DM 2	Infrecuente	Común
Inicio del padecimiento	Abrupto	Insidioso
Síndrome metabólico o RI	Infrecuente	Común
Obesidad	Ocasional	Muy frecuente
Polidipsia/poliuria	Presente	Ausente o leve
Cetonuria	Usualmente positiva	Presente en el 33% de los casos
Cetoacidosis	Ocurre en 30 a 40% de los casos	Se presenta en 5 a 25% de los pacientes
Hipertensión arterial sistémica/hiperlipidemia	Raro	Frecuente
Apnea del sueño	Ausente	Común
Nivel de péptido C	Bajo	Normal
Marcadores de autoinmunidad a células β	Presentes en > 70%	Presente en < 30% de los casos

RI: resistencia a la insulina.

marcador cutáneo está presente en 90% de los niños y adolescentes con DM2, y hasta en 24% de sujetos con intolerancia a la glucosa.¹⁷ Así, tanto la AN como la adiposidad central son factores predictivos de resistencia a la insulina, y por lo tanto de DM2.

Debido al predominio hasta el momento de la DM1 en población pediátrica y a que el sobrepeso y la obesidad tienen una alta incidencia y prevalencia, no es fácil distinguir clínicamente cuál es el tipo de diabetes mellitus que afecta a un paciente en particular si el evento diagnóstico inicial es la cetoacidosis, pues la sospecha inmediata con base en esta evidencia sería un déficit absoluto en la producción de insulina; sin embargo, no hay regla absoluta para diferenciar en estos casos entre la DM1 y la DM2, por lo que algunos estudios han tratado de identificar algunas diferencias que ayuden a los clínicos a decidir no sólo el tipo de diabetes que afecta al adolescente, sino también el pronóstico y de alguna forma el tratamiento y seguimiento de la misma. A continuación se resumen algunas diferencias entre la diabetes mellitus tipo 1 y la tipo 2 que podrían ayudar a los clínicos a decidir el tratamiento y seguimiento ideal en cada paciente (cuadro 18–2).

ESCRUTINIO Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Los criterios para el escrutinio y diagnóstico de DM2 en población pediátrica propuestos por la ADA fueron divididos en dos categorías, la primera se basa en

Cuadro 18–3. Criterios y recomendaciones para el escrutinio de DM2 en adolescentes

Paciente con sobrepeso (IMC >p85 para edad y sexo) u obesidad (IMC >p95) y además dos de los siguientes factores:

1. Historia de DM2 en familiares de primer o segundo grado
2. Madre con historia de diabetes gestacional
3. Grupo étnico (Hispanos, afroamericanos, nativo americanos, etc.)
4. Signos de RI y/o enfermedades asociadas a RI (SOP, hipertrigliceridemia asociada o no a colesterol de alta densidad (C HDL) bajo

Recomendaciones para el escrutinio

1. El escrutinio debe realizarse cada dos años, a partir de los 10 años de edad o antes, si la pubertad ocurre a menor edad.
2. El escrutinio inicial consiste en una glucemia venosa en ayuno

los factores de riesgo ya expuestos, y la segunda determina la edad de inicio y la periodicidad del escrutinio (cuadro 18–3). En cuanto al diagnóstico de DM2 y otras anomalías del metabolismo de los carbohidratos, con base en la glucosa de ayuno la ADA ha propuesto la clasificación mostrada en el cuadro 18–4.

En cuanto al diagnóstico realizado con carga oral de glucosa (CTOG) de acuerdo a la ADA, la carga oral se calcula en niños a dosis de 1.75 g/kg, sin exceder 75 g (cuadro 18–5).

En la actualidad se ha propuesto el empleo de 1.5 anhidroglucitol y hemoglobina glucosilada A_{1c} (HbA_{1c}) como métodos de escrutinio para ITG y DM2 en adolescentes obesos que muestran RI, evaluado por índice HOMA y un nivel de insulina sérica > 15 UL/mL; sin embargo, aún no hay un consenso en su uso en forma generalizada.¹⁸

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Una vez realizado el diagnóstico de DM2, los objetivos del tratamiento en adolescentes incluyen: pérdida de peso, incremento en la actividad física (cambio en el

Cuadro 18–4. Clasificación de las anomalías de acuerdo a la ADA

Categoría	Nivel de glucosa venosa central (mg/dL)
Normal	< 100
Glucosa de ayuno anormal (GAA)	100 a 125
Diabetes mellitus	≥ 126*

* En dos ocasiones diferentes, con un ayuno de ocho horas.

Cuadro 18–5. Clasificación de las anomalías de la glucosa poscarga de acuerdo a la ADA

Categoría	Nivel de glucosa venosa central (mg/dL)
	2 horas poscarga
Normal	< 140
Intolerancia a la glucosa	140 a 199
Diabetes mellitus	≥ 200

estilo de vida), normalización de la glucemia y control de las comorbilidades (hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, esteatosis hepática, etc.). El cambio en el estilo de vida se inicia con la elaboración de un plan de alimentación que promoverá al menos la ganancia de peso esperada para la edad y el sexo del paciente, con el objetivo de mantener el crecimiento y el desarrollo adecuados. Sin embargo, si el adolescente ya completó su desarrollo sexual, entonces la meta será la pérdida de peso.

Para diseñar un plan de alimentación para personas con diabetes es necesario saber que un gran porcentaje de los alimentos consumidos se transforma en glucosa, ya que esta es la fuente principal de energía para el organismo. Es importante señalar que los carbohidratos o hidratos de carbono (CH) se dividen en dos tipos: simples y complejos, los primeros tienen un impacto inmediato (15 a 30 min) en la glucemia venosa al ser ingeridos, pues su tasa de absorción a nivel del sistema gastrointestinal es muy rápida, ejemplos de alimentos que contienen este tipo de CH son la fruta, la miel, el azúcar de mesa, etc. Los carbohidratos complejos tienen una absorción más lenta, que va de 30 min hasta una h; entre los alimentos que poseen este tipo de CH se encuentran la tortilla, la papa, el arroz, el elote, etc. Un plan de alimentación ideal para sujetos con diabetes mellitus debe ser restringido en CH simples a menos de 10% del total de kcal, contener 50 a 60% del aporte calórico total de alimentos que tengan CH complejos, 25 a 30% de proteínas y menos de 30% de grasas, de preferencia monoinsaturadas y poliinsaturadas. Al diseñar un plan de alimentación se deben tomar en cuenta los gustos del paciente y su idiosincrasia, para permitirle una mejor calidad de vida, sin afectar en forma negativa su control metabólico. Para lograr este objetivo se cuenta con una herramienta didáctica llamada Sistema mexicano de alimentos equivalentes (SMAE), cuyo uso permite diseñar y adaptar el plan de alimentación a las características socioeconómicas del paciente, sin impactar en forma negativa desde el punto de vista psicológico el placer que representa comer para cualquier persona. El SMAE clasifica los alimentos desde el punto de vista nutricional en ocho grupos, de acuerdo a su contenido de energía estimado en kilocalorías (Kcal), carbohidratos (glucosa), proteínas y grasas, los tres últimos expresados en gramos. El plan de alimentación del paciente con diabetes debe contener raciones de todos los

Cuadro 18–6. Grupo de alimentos de acuerdo al Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes

Tipo	Kcal	CH g	Proteínas g	Grasas g
Cereales y tubérculos	70	15	Sin grasa 2 Con grasa 2	Sin grasa 0 Con grasa 5
Fruta	60	15	0	0
Verdura	25	4	2	0
Leguminosas	120	20	8	1
Alimentos de origen animal	75	0	7	5
Leche	150	12	9	5
Grasa	45	0	0	5
Azúcares	60	15	0	0

grupos de alimentos. Se recomienda evitar el grupo de los azúcares, ya puede causar mayor hiperglucemia posprandial (cuadro 18–6).

Una vez que se conoce el aporte energético de los diferentes grupos de alimentos, así como el porcentaje en la dieta de los tres macronutrientes (carbohidratos, proteínas y grasas) y la existencia de carbohidratos simples y complejos, es importante señalar que cada alimento principal del día debe contener elementos de cada uno de los grupos del SMAE, con el objetivo de equilibrar la repercusión de la absorción de los alimentos en la glucemia. Para esto es necesario conocer el llamado índice glucémico (IG), que se refiere a la velocidad con la cual un alimento aumenta la glucemia, que en términos absolutos depende de la rapidez de su absorción a nivel intestinal; así, la fruta, los jugos y la miel tienen mayor IG al compararse con la tortilla, el pan de caja, la papa, y en éstos es mayor en relación con el grupo de la leche, ya que la absorción de proteínas y grasa retrasa aún más el impacto de los carbohidratos complejos en la glucemia. También es importante apuntar que en la elección de la fruta se deben escoger aquellas con mayor contenido de fibra, pues su IG disminuye en relación con su alto contenido en fibra; asimismo, se debe promover la ingesta de la fruta con cáscara, pues también esta acción disminuye el índice glucémico. Las verduras representan también una fuente de fibra con poco contenido de carbohidratos, y la fibra acompañada de líquidos durante la comida favorecerá la distensión gástrica, la sensación de plenitud y también de saciedad a nivel del sistema nervioso central. En algunos estudios se señala que tan sólo disminuir el porcentaje de alimentos con alto IG ha logrado reducir la HbA_{1c}.¹⁹

Para identificar a qué grupo pertenecen los diferentes alimentos, así como sus equivalentes, es necesario consultar el listado que ofrece el SMAE. Después de conocer los equivalentes y los porcentajes de los macronutrientes, es necesario calcular el aporte energético/día en la población pediátrica; en forma general se acepta que para el primer año el requerimiento es de 1 000 kcal y a partir del se-

Cuadro 18-7. Distribución de los equivalentes de acuerdo a diferentes requerimiento calóricos

Kilocalorías	1 500	1 800	2 000
Grupo de alimentos			
Cereales y tubérculos	6	8	8
Fruta	3	3	4
Verdura	2	2	3
Leguminosas	1	2	3
Productos de origen animal	5	6	6
Leche	2	2	2
Grasa	3	3	3

gundo año de vida se adicionan 100 kcal por cada año, hasta llegar a la adolescencia, en donde de acuerdo al género, si es femenino pueden requerirse hasta 2 200 kcal/día, mientras que en el masculino hasta 2 600 kcal, en relación con el ejercicio realizado por el adolescente. Existen diferentes enfoques acerca de la distribución de las calorías a lo largo del día; algunos autores sugieren fraccionar el plan de alimentación en quintos con tres alimentos principales y dos colaciones, una a media mañana y la otra a media tarde, las cuales no deben ser mayores a 200 kcal. A continuación se presenta la distribución de los equivalentes, de acuerdo a tres requerimientos energéticos diferentes (cuadro 18-7).

Algunas recomendaciones que los médicos pueden aconsejar a los adolescentes con diabetes y a sus familias que ayudarán a conseguir mayor pérdida de peso, son las siguientes:

1. Identificar los alimentos que contienen mayor cantidad de carbohidratos.
2. Limitar las bebidas endulzadas a ocasiones especiales y fomentar la ingesta de agua simple para satisfacer la sed.
3. Respetar la distribución de los alimentos (horarios y cantidades).
4. Limitar el consumo de alimentos empanizados o capeados.
5. Servir en utensilios más pequeños los alimentos y evitar comer directamente de la caja o botellas los alimentos industrializados.

En cuanto al incremento en la actividad física, se puede iniciar con una reducción en las h/día que los adolescentes dedican a ver televisión, a los juegos de video o al uso de la computadora, un aumento en la velocidad al caminar cuando se va de compras en compañía de la familia, y por último el ingreso a equipos deportivos.²⁰ Las estrategias destinadas a incrementar la actividad física deben incluir la reducción en el número de h/día (30 min a 1 h) destinadas a actividades que impliquen reposo, por ejemplo, ver la televisión, el uso del internet, los juegos de video, otras actividades recreativas, como el juego de cartas, dominó, ajedrez,

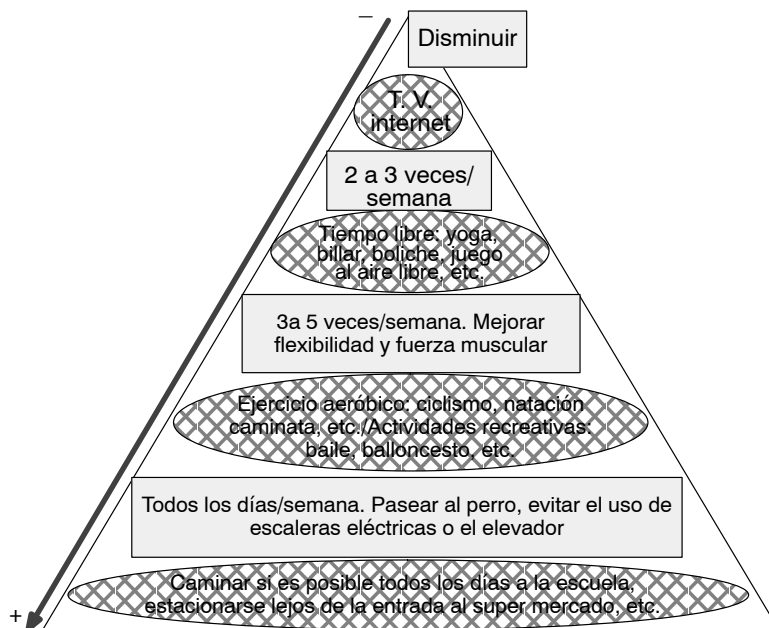


Figura 18–3. Pirámide de actividad física sugerida para alcanzar cambios en el estilo de vida. Adaptado a partir de *The activity pyramid* [1996]. *Institute for Research and Education*.

etc., y promover el juego al aire libre, el boliche, la danza, tal como se sugiere en la pirámide de actividades (figura 18–3).

Aunque los cambios en el estilo de vida pueden ser efectivos para controlar la DM2, sólo menos de 10% de los pacientes logra reducir la HbA_{1c},¹³ por lo que en muchos de ellos será necesario el empleo de fármacos en el control de esta enfermedad. Para valorar la respuesta a los cambios en el estilo de vida se deben registrar y comparar cada tres meses la reducción o no incremento del IMC y del perímetro de la cintura, la presión arterial se debe medir en cada visita médica, y aunque el diagnóstico de HAS también se realiza con puntos de corte con referencia a percentílas > p 95 para talla y sexo, una presión arterial de 130/80 debe alertar al médico para descartar HAS; en cuanto a los niveles de glucosa capilar, si el paciente se monitorea en casa, en forma ideal deben mantenerse entre 100 mg/dL en ayuno y 140 mg/dL en el posprandio a dos h.

Entre los parámetros bioquímicos más importantes en el seguimiento del adolescente con diabetes que indican control se encuentra la determinación trimestral de HbA_{1c} menor a 7%, de acuerdo a los criterios de la ADA. La periodicidad recomendada de otros estudios puede ser desde cada seis meses hasta anual; así,

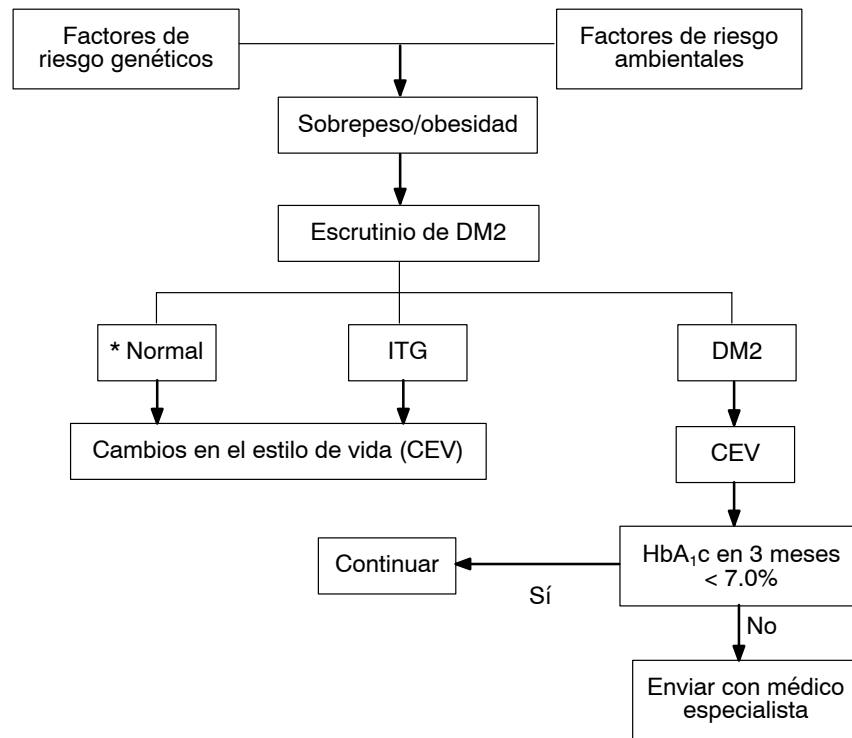


Figura 18–4. Algoritmo de seguimiento del paciente con riesgo de DM2.

el perfil de lípidos semestral debe incluir la determinación de triglicéridos, cuyo nivel recomendado es menor de 150 mg/dL, el colesterol de baja densidad (C-LDL) menor de 100 mg/dL y el C-HDL mayor de 40 mg/dL. En cuanto a la microalbuminuria y la depuración de creatinina en orina de 24 h se debe realizar al diagnóstico y cada año, para descartar daño microvascular y macrovascular.

En la figura 18–4 se propone un algoritmo para el seguimiento del adolescente con DM2.

En caso de no alcanzar las metas de control con los cambios en el estilo de vida, es necesario enviar al adolescente con DM2 con el médico especialista para valorar el uso de fármacos, como la metformina, para mejorar la sensibilidad a la insulina y el control metabólico en general.

CONCLUSIONES

La epidemia de obesidad que afecta a la población pediátrica ha causado una mayor incidencia y prevalencia de DM2, en particular en adolescentes, en los cuales

hay mayor resistencia a la insulina mediada por las hormonas promotoras del brote puberal. La piedra angular del tratamiento de estos pacientes es un cambio en el estilo de vida (plan de alimentación y aumento en la actividad física), con el objetivo de alcanzar una HbA_{1c} menor a 7% y disminuir el riesgo de desarrollar las complicaciones crónicas microvasculares y macrovasculares asociadas a la DM2. Por último, si esta medida no es suficiente se debe enviar al paciente con el especialista, para valorar el tratamiento farmacológico a base de antihiperglucemiantes, o incluso insulina.

REFERENCIAS

1. **Peterson K, Silverstein J, Kaufman F, Warren BE:** Management of type 2 diabetes in youth: an update. *Am Fam Phys* 2007;76:658–664.
2. **Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ:** Prevalence of overweight and obesity in the United States 1999–2004. *JAMA* 2006;295:1549–1555.
3. **Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemeya S, Zeitler P, Klingensmith GJ:** Type 2 diabetes mellitus in the child and adolescent. *Pediatric Diabetes* 2008;9:512–526.
4. **Flores Huerta S, Pérez Cuevas R, Garduño Espinoza J, Reyes Morales H, Rodríguez Ortega E:** Una mirada desde los servicios de salud a la nutrición de la niñez mexicana. Problemas emergentes: sobrepeso y obesidad. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2007;64:399–407.
5. **McAdam MC, Field RI, Metraux S, Moelter ST, Brixner DI:** Physician utilization by insurance type among youth with type 2 diabetes. *Am J Manag Care* 2010;16:55–64.
6. **Lawrence JM, Mayer DE, Reynolds K, Beyer J, Pettit DJ et al.:** Diabetes in Hispanic American youth. Prevalence, incidence, demographics, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2009;32:S123–S132.
7. **Freemark M:** Pharmacologic approaches to the prevention of type 2 diabetes in high-risk pediatric patients. *J Clin Endoc Metab* 2003;88:3–13.
8. **Ize LD, Sperling MA:** The classification of diabetes mellitus: a conceptual framework. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:1533–1552.
9. **Elder DA, Prigeon RL, Wadwa RP, Dolan LM, D'Alessio DA:** Beta-cell function, insulin sensitivity and glucose tolerance in obese young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:185–191.
10. **Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S:** Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both? *Diabetes Care* 2005;28:638–644.
11. **Tfayli H, Arslanian S:** Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in youth: the evolving chameleon. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53:165–174.
12. **Lee S, Bacha F, Arslanian S:** Waist circumference, blood pressure and lipid components of the metabolic syndrome. *J Pediatr* 2006;149:809–816.
13. **Malcolm SS, Chadlha A:** Type 2 diabetes mellitus in childhood: obesity and insulin resistance. *J Am Osteopath Assoc* 2008;108:518–524.
14. **Reinehr T, Schober E, Wiegand S, Thon A, Holl R, DPV-Wiss Study Group:** Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child* 2009;91:473–477.
15. **Rodbard HW:** Diabetes screening, diagnosis, and therapy in pediatric patients with type 2 diabetes. *J Med* 2008;10:184–202.
16. **Baker S, Barlow S, Cochran W, Fuchs G, Klish W et al.:** Overweight children and adoles-

- cents: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:533–543.
17. **Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S:** Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:1579–1609.
 18. **Shah S, Kublaoui BM, Oden JD, White PC:** Screening for type 2 diabetes in obese youth. *Pediatrics* 2009;124:573–579.
 19. **Gellar L, Nansel TR:** High and low glycemic index mixed meals and blood glucose in youth with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *J Pediatr* 2009;154:455–458.
 20. National Institutes of Health: *Tips for kids with type 2 diabetes*. Washington, Department on Health & Human Services. NIH publication No. 07–5295. National Diabetes Education Program. Revised August 2005.

Diabetes, dislipidemias y enfermedades reumáticas

Antonio Fraga Mouret, Ignacio Carranza Ortiz

En los últimos 20 años la relación entre algunas enfermedades metabólicas (diabetes, dislipidemia) y manifestaciones articulares ha sido reconocida por investigaciones básicas y epidemiológicas, ya sea como causante del cuadro clínico o como marcador independiente de una u otra etiología.

Dentro de la clasificación de las enfermedades reumáticas están aquellas en las que en su patogenia existe un proceso inflamatorio agudo y crónico que da como resultado alteraciones en el metabolismo de las grasas. También existen aquellas en las que la etiología *per se* genera alteraciones endocrinas en la producción y eliminación de metabolitos de las purinas, lípidos o de la glucosa.

Finalmente, el uso de fármacos en el tratamiento de las enfermedades reumáticas puede inducir alteraciones en el metabolismo de grasas y azúcares.

En este capítulo se revisan las principales alteraciones metabólicas capaces de inducir una enfermedad articular o periarticular. Por otra parte, se hace énfasis en la participación de las enfermedades reumáticas que cursan con cuadro inflamatorio crónico en el desarrollo de vasculopatía, resistencia a la insulina y síndrome metabólico, con incremento de la morbimortalidad de estos pacientes (figura 19-1).

RELACIÓN DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS Y ENFERMEDADES METABÓLICAS

- a. Manifestaciones reumáticas por alteraciones metabólicas, por ejemplo, la

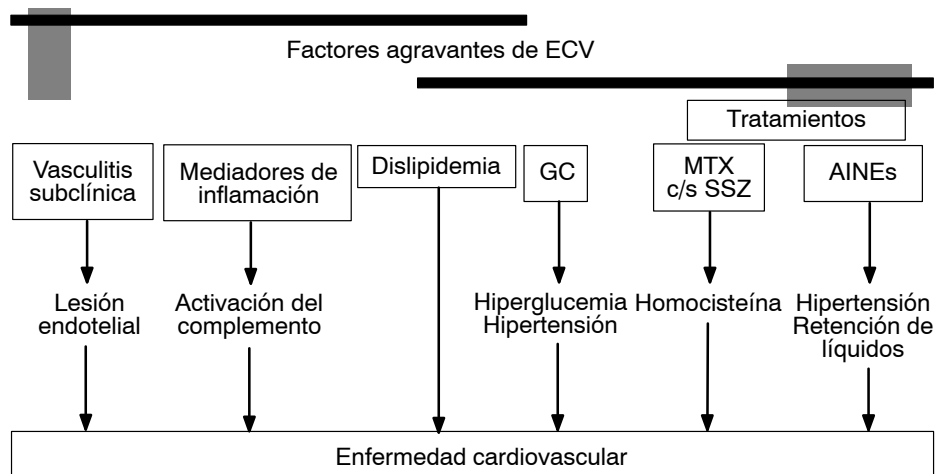


Figura 19–1. Factores de riesgo para enfermedad vascular identificados en las enfermedades reumáticas inflamatorias.

diabetes mellitus, el hipertiroidismo o el hipotiroidismo y la acromegalia, entre otras. Las alteraciones en el metabolismo del ácido úrico provocan la artritis gotosa.

- b. Síndrome metabólico y resistencia a la insulina en enfermedades inflamatorias reumatológicas que producen incremento en la morbimortalidad por enfermedad vascular coronaria; este es el caso de la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, la espondilitis anquilosante y el síndrome de Sjögren, entre otras.
- c. Alteraciones metabólicas secundarias al tratamiento que resultan en dislipidemias, diabetes y osteoporosis.

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus se asocia a variadas complicaciones que involucran a las articulaciones y a los tejidos blandos periarticulares.

En algunas de estas manifestaciones hay una causa directa, en otras hay reporte de asociación epidemiológica, aunque no está perfectamente demostrada la causa–efecto. Estas manifestaciones se pueden clasificar en la siguiente manera:

- **Queiroartropatía:** el síndrome de la mano rígida está caracterizado por disminución de la elasticidad y endurecimiento de la piel, semejando la es-



Figura 19–2. Queiroartropatía diabética con disminución de la elasticidad.

clerodermia, dando como resultado contracturas en flexión. Los dedos se aprecian contracturados a nivel de metacarpo falángicas e interfalángicas proximales. Este síndrome se presenta aproximadamente en 30% de los pacientes de larga evolución de la diabetes, y se relaciona en forma directa con ese tiempo de evolución. La causa de esta complicación se ha atribuido al aumento de la glucosilación de la colágena en la piel, los vasos sanguíneos y las estructuras periarticulares, así como a la disminución de la degradación de la colágena. Se ha descrito también algo similar en los pies (*tamale foot*)⁵ (figura 19–2)

- **Hombro congelado, también llamado capsulitis adhesiva:** otra complicación que se puede presentar es la capsulitis adhesiva en hombros, con o sin tendinitis calcificada. Los síntomas son disminución de la movilidad del hombro, dolor y rigidez; por lo general comienza con dolor y dificultad para la movilidad del hombro, que de no recibir tratamiento oportuno y rehabilitación puede causar incapacidad de dicha articulación. En ocasiones se puede asociar a distrofia simpático refleja.
- **Tenosinovitis estenosante:** comúnmente es conocida como dedo en gatillo o pulgar en gatillo. Los tendones se inflaman y se estrecha su paso a través del espacio del túnel (vainas flexoras), lo que causa dolor, parestesias y una sensación de atrapamiento en el dedo. Su pronóstico es favorable siempre y cuando se inicie tratamiento médico, rehabilitatorio o quirúrgico temprano.
- **Contractura de Dupuytren:** es un engrosamiento de la fascia palmar, dando como resultado contractura del tercero al quinto dedo. Esta alteración se



Figura 19–3. Contractura de Dupuytren con contractura del quinto dedo.

puede presentar en las etapas tempranas de la diabetes. La prevalencia de esta complicación es de 30% aproximadamente. Su evolución puede ser la incapacidad (figura 19–3).

- **Síndrome del túnel del carpo:** en 25% de los pacientes diabéticos se presenta el síndrome del túnel del carpo, y se puede confundir con la neuropatía periférica. Este síndrome ocurre cuando el nervio mediano, que abarca desde el antebrazo hasta la mano, se presiona o se atrapa a nivel de la muñeca. Algunas veces el engrosamiento de los tendones irritados u otras inflamaciones estrechan el túnel y hacen que se comprima dicho nervio. Los síntomas generalmente comienzan gradualmente y se manifiestan con sensaciones de calor, calambre o entumecimiento en la palma de la mano y los dedos, especialmente del pulgar y de los dedos medio e índice. El ultrasonido y la electromiografía ayudan a corroborar el diagnóstico. Su detección y tratamiento tempranos son importantes para evitar daños permanentes en el nervio mediano y la atrofia de la eminencia tenar (figura 19–4).
- **Charcot:** como consecuencia de la neuropatía diabética también puede presentarse artropatía de Charcot, localizada principalmente en tobillo y pies. El inicio puede ser súbito, asociado ocasionalmente a trauma mínimo. Estos casos se acompañan de destrucción ósea y cartilaginosa muy importante que contribuye a la inestabilidad de la articulación afectada. El pronóstico es muy malo para la función y el tratamiento por lo general es difícil e insatisfactorio (figuras 19–5 y 19–6). Síndrome doloroso regional complejo (distrofia simpático refleja): se caracteriza por dolor crónico como re-

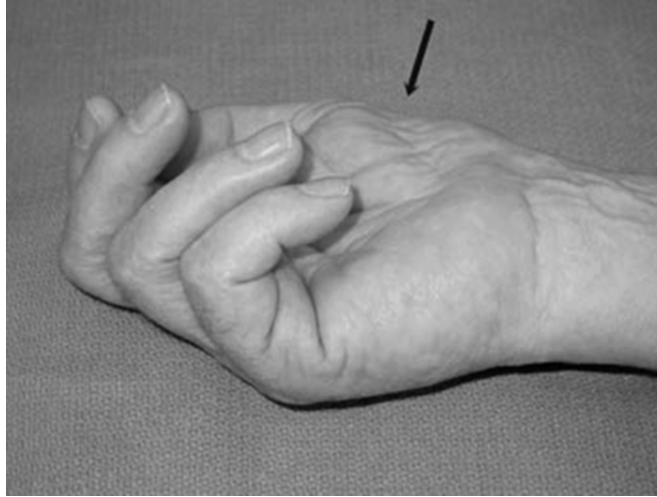


Figura 19-4. Atrofia de la eminencia tenar secundaria a síndrome del túnel del carpo.

sultado de una alteración del sistema nervioso central o periférico. Las características típicas incluyen cambios dramáticos en el color y la temperatura de la piel en la extremidad o la parte del cuerpo afectada, acompañados por un dolor candente severo, hipersensibilidad de la piel, sudoración e inflamación. Puede haber deterioro muscular marcado (atrofia), movilidad



Figura 19-5. Artropatía neurogénica en paciente diabético.



Figura 19–6. Imagen radiológica de la artropatía de Charcot con destrucción importante en tarso.

severamente limitada, y contracciones involuntarias de los músculos y tendones a nivel articular. El pronóstico varía de una persona a otra. En algunos casos hay remisión espontánea de los síntomas, otros pueden tener un dolor constante, con cambios irreversibles e incapacitantes a pesar del tratamiento.

- **Osteomielitis:** en pacientes con diabetes de larga evolución la osteomielitis de los pies puede ser un problema serio. Debido a la neuropatía sensitiva periférica, las pequeñas heridas y las úlceras de presión no son atendidas debidamente, hasta que se desarrolla la osteomielitis.
- **Amiotrofia diabética:** también conocida como infarto muscular diabético, es una complicación rara caracterizada por dolor muscular de presentación súbita en la musculatura de la cintura pélvica o escapular. Se puede acompañar de fasciculaciones, y la electromiografía muestra datos de neuropatía. Se caracteriza por dolor intenso, y en ocasiones existe debilidad de los músculos afectados.¹⁻⁴

Otras enfermedades reumáticas pueden ser más frecuentes en los pacientes con diabetes mellitus, como es el caso de la osteoporosis, la osteoartritis y la hiperostosis difusa idiopática (DISH) (figura 19–7).



Figura 19–7. Hiperostosis difusa idiopática (DISH).

GOTA E HIPERURICEMIA

Al hablar de gota e hiperuricemia es importante diferenciar la hiperuricemia asintomática, donde únicamente hay elevación de los niveles de ácido úrico en sangre, y la gota, que es la enfermedad reumática caracterizada por inflamación articular aguda, generalmente monoarticular, de predominio en pies, muñecas y rodillas.

La causa de la hiperuricemia es la baja excreción a nivel renal (90%), el 10% restante es por sobreproducción, o la combinación de ambas (figura 19–8).

La asociación entre hiperuricemia, síndrome metabólico y resistencia a la insulina ha sido reconocida. Los valores elevados de ácido úrico son un predictor independiente y fuerte del síndrome metabólico tanto en hombres como en mujeres.⁶

Existen varios reportes donde queda clara la relación directa de la prevalencia del síndrome metabólico con los niveles de ácido úrico, lo que debe alertar al médico de la presencia de síndrome metabólico en estos pacientes y estar en posibilidad para investigar y controlar sus componentes, como la hipertensión arterial y la obesidad, entre otros,^{7–9} y así poder prevenir complicaciones, como las enfermedades vasculares.

Se ha encontrado correlación directa entre los niveles de ácido úrico, la resistencia a la insulina y la trigliceridemia.¹⁰ 80% de los pacientes con trigliceridemia tienen también hiperuricemia, y la hipertrigliceridemia se presenta hasta en 70%



Figura 19–8. Ataque agudo por cristales de urato en rodilla (gota).

de los pacientes con gota. Los niveles de triglicéridos pueden ser el factor determinante de los niveles de ácido úrico.

Las concentración elevada de ácido úrico es un factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus no insulino dependiente.

La hiperuricemia persistente en mujeres posmenopáusicas se ha asociado con diabetes. Se ha reportado también asociación positiva entre la concentración de ácido úrico y la incidencia de diabetes mellitus.⁶

Al reconsiderar el papel patogénico de la hiperuricemia, independientemente del depósito de cristales, se ha asociado a hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y enfermedades vasculares coronaria y cerebral.

Queda por resolver si la hiperuricemia juega un papel como factor causal o es una manifestación de las diferentes patologías.⁶ El uso de medicamentos que ayudan a la reducción de peso, como la sibutramina y el orlistat, bajan los niveles de glucosa, la resistencia a la insulina, la presión arterial, el colesterol, los triglicéridos, las lipoproteínas y el ácido úrico.

Los individuos con hiperuricemia e hiperlipidemia, en especial con obesidad, tienen un riesgo aumentado de enfermedad vascular asociada a resistencia a la insulina.

SÍNDROME METABÓLICO Y ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Existen varias definiciones del síndrome metabólico, y en lo que se ha logrado mayor consenso es en que está caracterizado por aumento en la circunferencia de

la cintura, elevación de los triglicéridos, hipertensión arterial, disminución del colesterol de alta densidad y elevación de la glucosa en ayunas. Este síndrome se considera un factor de riesgo para desarrollar enfermedad coronaria y cerebrovascular.

Sin embargo, no es motivo de este capítulo la descripción de esta patología. Se abordarán ahora las relaciones que se han descrito entre el síndrome metabólico, la inflamación y algunas enfermedades reumáticas, así como la asociación de algunas enfermedades reumáticas con patología vascular.

Se ha establecido que el tejido adiposo no es solamente un depósito de grasa, sino que juega una papel activo en la homeostasis, generando citocinas (adipocinas) que ejercen su acción sobre varios procesos fisiológicos y fisiopatológicos, incluyendo la inmunidad y los procesos inflamatorios.

Las adipocinas son un conjunto de péptidos con propiedades proinflamatorias, entre las que se encuentra el factor de necrosis tumoral (TNF).

Estas adipocinas proinflamatorias contribuyen al llamado “estado inflamatorio” de los pacientes obesos, generando resistencia a la insulina, dislipidemias, incremento del riesgo de diabetes mellitus, complicaciones vasculares y aumento en la propensión de desarrollar enfermedades autoinmunitarias inflamatorias.¹¹

Los enfermos con artritis reumatoide tienen una baja sensibilidad a la insulina, comparados con los pacientes con osteoartritis; los factores asociados a esta alteración son la circunferencia de la cintura, PCR (proteína C reactiva), colesterol de alta densidad y triglicéridos.¹² En otro estudio posterior de este mismo grupo de pacientes se demostró que aquellos con mayor grado de inflamación, en combinación con obesidad, tenían mayor resistencia a la insulina. Se ha reportado una incidencia aumentada de síndrome metabólico en pacientes con artritis reumatoide, comparada con los controles en edad y sexo. En un estudio de 154 pacientes con artritis reumatoide se encontró síndrome metabólico en 42%, en comparación con 22% en los controles ($p < 0.03$). También se ha demostrado en otras investigaciones la aparición de aterosclerosis subclínica usando parámetros como la presencia de placa carotídea y detección de calcificaciones coronarias en TAC (tomografía axial computarizada). La aterosclerosis subclínica en pacientes con artritis reumatoide parece relacionarse con la cronicidad de la enfermedad, pero sobre todo con el grado de actividad. Los pacientes con artritis reumatoide tienen casi cuatro veces más probabilidad de enfermedad coronaria que los controles. El riesgo relativo para infarto del miocardio para mujeres con artritis reumatoide es 2, y para accidente cerebral 1.48. En conclusión, el síndrome metabólico en pacientes con artritis reumatoide se presenta en 19% de los casos y tiene una relación aparentemente directa con la actividad de la enfermedad.¹⁰

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tienen una prevalencia mayor de síndrome metabólico y resistencia a la insulina correlacionada directamente con los marcadores de inflamación. En esta relación se destaca el hecho

conocido desde hace varios años de la enfermedad coronaria, y mayor morbilidad y mortalidad presentes en pacientes con lupus con larga evolución.

En un estudio retrospectivo de cohorte con 498 mujeres con LES la incidencia de infarto del miocardio fue cinco a seis veces mayor de la esperada. De estos casos, dos tercios de los eventos coronarios ocurrieron antes de los 55 años de edad. Al analizar la posibilidad de evento vascular en la población de 35 a 45 años de edad la incidencia era 50 veces mayor que la esperada para la población general.

En otro estudio se encontró aumento de aterosclerosis subclínica en pacientes con LES. Los estudios de autopsia han demostrado aterosclerosis generalizada significativa en aproximadamente 50% de los casos, independientemente de la causa de la muerte.¹⁵ La aterosclerosis coronaria fue particularmente relevante en los pacientes que habían recibido esteroides por tiempo prolongado. Es común observar la presencia de complejos inmunitarios y aumento de homocisteína, que pueden dañar el endotelio vascular. Merece especial mención el aumento de aterosclerosis en pacientes con síndrome antifosfolípido, no sólo porque desarrollan aterosclerosis acelerada, sino además formación de trombos.

El síndrome metabólico también es prevalente en los pacientes con espondilitis anquilosante y síndrome de Sjögren primario. En un estudio de 24 pacientes con espondilitis anquilosante la prevalencia de síndrome metabólico fue de 45.8%, en comparación con 10.5% de los controles. En otro estudio de 63 pacientes que recibían anti-TNF la prevalencia del síndrome metabólico también fue más alta, 34 vs. 19%, y se asoció con mayor actividad.^{12,13}

Un estudio de síndrome de Sjögren primario con 254 pacientes mostró que la frecuencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y diabetes mellitus fue de 58%, asociándose con mayor frecuencia cuando había daño extraglandular o bien vasculitis.

Los riesgos de desarrollar inflamación crónica en estos padecimientos parecen ser independientes de los factores conocidos para el daño vascular. Resaltan en estos pacientes otros factores, como intolerancia a la glucosa, dislipidemias con disminución de colesterol de alta densidad y aumento en los triglicéridos.

En las enfermedades reumáticas inflamatorias existe un incremento en la producción de citocinas, que son capaces de dañar los vasos sanguíneos. Se ha demostrado que el tratamiento contra estos mediadores (mofetil micofenolato, anti-TNF) posee un efecto antiaterogénico que disminuye el daño al endotelio vascular.¹⁰

En resumen, la enfermedad inflamatoria crónica induce resistencia a la insulina e incrementa la producción de citocinas por el tejido adiposo en aquellos pacientes con obesidad abdominal, fundamentalmente en la producción del factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 6 (IL-6).

Puede concluirse que los pacientes con enfermedades reumáticas con inflamación crónica tienen mayor morbilidad y mortalidad por problemas vasculares que

la población en general, y se asocian a una mayor prevalencia de síndrome metabólico e inflamación crónica que favorecen la aterosclerosis acelerada.

TRASTORNOS METABÓLICOS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO

En esta parte se tratará el uso prolongado de esteroides y sus consecuencias en el metabolismo.

El uso de esteroides ha sido de gran utilidad en pacientes con enfermedades reumáticas, como el LES, la AR y las vasculitis.

Su uso prolongado incrementa los niveles de glucosa en sangre debido a su acción sobre el metabolismo de la misma. El uso crónico de estos medicamentos puede hacer más difícil el control de la glucemia y precipitar la aparición de hiperglucemia, hipertensión y síndrome de Cushing.

Esto debe ser tomado en cuenta en los pacientes diabéticos en los cuales hay que iniciar o continuar el tratamiento con esteroides; sin que sea una limitación importante, requiere siempre que se tenga especial cuidado en controlar las cifras de glucemia y de la dislipidemia secundaria.

REFERENCIAS

1. **Cagliero E, Apruzzese W, Perlmutter GS, Nathan DM:** Musculoskeletal disorders of the hand and shoulder in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2002;15:112-487.
2. **Waltuck J:** Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Bull Rheum Dis* 2000;49(5).
3. **Graf J:** Endocrine & metabolic disorders. En: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH. *Current rheumatology diagnosis & treatment*. 2ª ed. Chapter 54, 2008.
4. **Sergent JS:** Arthritis accompanying endocrine and metabolic disorders. En: Firestein: *Kelley's textbook of rheumatology*. 8ª ed. Cap. 111. W. B. Saunders, 2008.
5. **Jiménez Balderas FJ, Fernández Díez J, Fraga A:** Tamales foot: deposit of acid mucopolysaccharides in the synovial sheaths of extensor tendons of the foot, resembling tendinitis, in a patient with juvenile ankylosing spondylitis. *J Rheum* 2000;27(7):1788-1791.
6. **Su XM, Church TS, Meriweter RA, Lobelo F, Blair SN:** Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metab Clin Exper* 2008;57:845-852.
7. **Puig JG, Martínez MA:** Hyperuricemia, gout and metabolic syndrome. *Curr Opin Rheum* 2008;20:187-191.
8. **Choi HK, Ford ES:** Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007;120:442-447.
9. **Borges RL, Ribeiro AB, Zanelle MT, Batista MC:** Uric acid as a factor in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:113-119.
10. **Becker MA:** Hyperuricemia and associated diseases. *Rheum Dis Clin N Am* 2006;32(2):275-323.
11. **Gómez R, Lago F, Gómez RJ, Diéguez C, Gualillo O:** Adipokines in the skeleton: influ-

- ence on cartilage function and joint degenerative diseases. *J Mol Endocrin* 2009;43:11–18.
12. **Sidiropoulos P, Karvounaris SA, Boumpas DT:** Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arth Res Ther* 2008;10:207–214.
 13. **Rodrigues Pereira RM, Freire de Carvalho J, Bonfá E:** Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimm Rev* 2009;8:415–419.
 14. **Ramos CM, Brito Zerón P, Sisó A, Vargas A, Ros E et al.:** High prevalence of serum metabolic alterations in primary Sjögren's syndrome: influence on clinical and immunological expression. *J Rheumatol* 2007;34:54–61.
 15. **Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK et al.:** Increased coronary–artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005;52:3045–3053.

Parámetros de control metabólico

*Manuel J. Vadillo Buenfil, Alejandro Correa Flores,
Blanca Esthela Antolín López, Elba Téllez Olvera*

METAS DE CONTROL GLUCÉMICO DE LA DIABETES MELLITUS

Glucosa de ayuno y prostaglandina F_{2α}

La diabetes, como una enfermedad crónica y progresiva, está caracterizada por el desarrollo de complicaciones microvasculares y aterosclerosis acelerada a través de mecanismos de glucosilación proteica excesiva y activación de estrés oxidativo. En varios ensayos clínicos se ha demostrado que tanto las complicaciones microvasculares como macrovasculares dependen en parte de la disglucemia, la cual tiene dos componentes: hiperglucemia crónica sostenida y fluctuaciones glucémicas agudas.¹ La diabetes mellitus tipo 2, como un desorden metabólico complejo, resulta de múltiples defectos coexistentes. Estos defectos incluyen la resistencia a la insulina en músculo y tejido adiposo, una declinación progresiva de la secreción pancreática de insulina, un incremento de la producción hepática de glucosa, secreción inapropiada de glucagón, disminución de la producción gastrointestinal de incretinas y otras deficiencias hormonales.²

Inicialmente los pacientes con resistencia a la insulina mantienen una concentración de glucosa normal a expensas de un incremento compensatorio de la secreción pancreática de insulina; sin embargo, conforme el daño progresa, la función pancreática β gradualmente disminuye. Adicionalmente existen otras deficiencias hormonales. Cuando este mecanismo compensador fracasa, la primera anor-

malidad demostrable es la hiperglucemia posprandial, que ocurre por la pérdida de la primera fase de la secreción de insulina y la reducida supresión de la producción hepática de glucosa, junto con la deficiencia de secreción de insulina y un exceso de glucagón. Cuando la producción hepática de glucosa excede el uso de glucosa ocurre la hiperglucemia de ayuno.²

Contribución de la glucosa plasmática de ayuno en la activación del estrés oxidativo

Derivado de estudios, se ha evidenciado consistentemente que la hiperglucemia se asocia con un incremento de la tasa de formación y excreción urinaria de la 8-iso-prostaglandina F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}), un marcador de estrés oxidativo. La excreción urinaria de éste se encuentra elevado importantemente en pacientes diabéticos tipo 2. Más aún, se ha observado una significativa correlación entre los niveles sanguíneos de glucosa y de 8-iso-prostaglandina F_{2α}, sugiriendo que la activación del estrés oxidativo está relacionado, al menos en parte, con el control glucémico. Hallazgos *in vitro* han demostrado un incremento en la formación y liberación de 8-iso-prostaglandina F_{2α} de células musculares lisas vasculares de porcinos cultivadas bajo condiciones hiperglucémicas. Más recientemente esto fue confirmado en pacientes diabéticos tipo 2, comparados con sujetos control. Los resultados demostraron que el promedio de tasa de excreción de este marcador urinario fue significativamente mayor (p: 0.01) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que en aquellos sujetos no diabéticos.³

La naturaleza crónica de la diabetes mellitus y sus estados comórbidos asociados hacen de la diabetes un objetivo primario en el cuidado de la salud, debido a que las complicaciones crónicas, incluyendo la enfermedad cardiovascular, son una causa significativa de incremento de morbilidad y mortalidad, resultando en un incremento del gasto económico de los sistemas de salud.⁴

Entre los estudios clínicos en los que se observó la asociación entre hiperglucemia y complicaciones microvasculares se encuentran el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) y el *Stockholm Diabetes Intervention Study*, ambos realizados en pacientes diabéticos tipo 1, y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) y el *Kumamoto Study*, realizados en pacientes diabéticos tipo 2. En ellos y de forma generalizada se concluyó que la hiperglucemia es la principal causa de retinopatía, nefropatía y neuropatía en los pacientes diabéticos, y aunque tuvieron diferentes diseños, intervenciones y resultados primarios, todos demostraron que la reducción de la glucemia es efectiva a largo plazo para la disminución y progresión de complicaciones microvasculares. Tomando como base los resultados obtenidos, se han establecido las metas de tratamiento del paciente diabético.^{5,6}

Cuadro 20–1.

Parámetro	ADA	AACE	ALAD
Hemoglobina glucosilada A _{1c}	< 7%	< 6.5%	< 7.0%
Glucosa de ayuno	110 a 130 mg/dL	< 110 mg/dL	70 a 120 mg/dL
Glucosa posprandial	180 mg/dL	140 mg/dL	< 140 mg/dL

Vadillo Buenfil M.⁶

Las recomendaciones para el control glucémico del paciente diabético establecidas por la *American Diabetes Association* (ADA), la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) y la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) son las siguientes (cuadro 20–1).

Los resultados obtenidos de diversos ensayos clínicos controlados han provisto la evidencia de la importancia indiscutible de una intervención temprana e intensiva al estilo de vida, el mantenimiento de niveles normales de presión arterial y el nivel de lípidos, acompañados de terapia farmacológica para el control adecuado y sostenido de los niveles sanguíneos de glucosa para mantener el nivel más bajo y seguro de HbA_{1c} el mayor tiempo posible, ya que se ha demostrado que aquellos pacientes que son capaces de obtener una hemoglobina glucosilada de entre 6.5% y 7% poco tiempo después del diagnóstico de diabetes, y que mantienen este nivel de control por cuatro a seis años, son capaces de inducir memoria metabólica, la cual los protege o retrasa la aparición de las complicaciones a largo plazo relacionadas con diabetes.⁶

De todo lo anteriormente expuesto puede concluirse que el estándar de oro para evaluar el control de la diabetes es la determinación de hemoglobina glucosilada, la historia clínica y los niveles de glucosa, que son los principales elementos para estimar la respuesta al tratamiento, y que la medición de la glucosa de ayuno se realiza para la evaluación y toma de decisiones en el paciente.⁷

Hiper glucemia posprandial

Los pacientes portadores de diabetes tipo 2 presentan alteración en la liberación de insulina e hiper glucagonemia en ayuno, con pérdida de la supresión de glucagón ante los niveles elevados de glucosa sérica, lo que origina la hiper glucemia, tanto en ayuno como en el posprandio. La contribución de un relativo exceso de secreción de glucagón juega un rol importante en la hiper glucemia posprandial, observándose en estudio previos que la identificación de los niveles de glucagón eran superiores en ayuno y con una falta de inhibición en el posprandio, contribuyendo a la inadecuada supresión de la producción de glucosa y a la alteración en la liberación temprana de insulina, siendo las principales causas de hiper glucemia posprandial en el paciente con diabetes.⁸

Con respecto a la correlación de la hiperglucemia, en específico hablando del periodo posprandial, y la hemoglobina glucosilada, parecía estar claro que ésta era el resultado de la glucemia en ayuno y posprandial; sin embargo, recientemente se publicó un estudio para demostrar una salida a ese dilema, que incluyó 290 pacientes con diabetes tipo 2, a los cuales se analizó las glucosas séricas entre 8 AM y 5 PM, de esta manera evaluando la contribución de glucosa sérica en ayuno y posprandial sobre la hemoglobina glucosilada. Se dividieron cinco grupos en quintiles, de acuerdo a niveles de hemoglobina glucosilada, pudiendo demostrar que los niveles de glucemia posprandial eran mejor correlacionados con niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes mejor controlados ($HbA_{1c} < 7.3\%$), siendo en este grupo la correlación de 70% y, en contraste, los niveles de glucosa en ayuno aparecen como principal contribuyente en los pacientes pobremente controlados ($HbA_{1c} > 7.3\%$), pudiendo de esta manera orientar sobre el adecuado control del paciente diabético y así evitar mayores complicaciones a futuro.⁹

Ahora bien, existe una estrecha relación entre hiperglucemia posprandial y otros factores de riesgo cardiovascular. En los pacientes diabéticos con apnea obstructiva del sueño, los niveles de glucosa se podrían reducir de manera significativa después de usar un tratamiento con presión positiva continua de vía aérea. Con respecto a la dislipidemia, nuevos estudios sugieren que tanto la hipertrigliceridemia posprandial como la hiperglucemia pueden causar daño endotelial de manera independiente, y los efectos nocivos de la hiperglucemia posprandial son causados por más de un mecanismo, tomando como uno de los principales el estrés oxidativo, seguido de la activación de varios mediadores de la inflamación, que contribuyen al deterioro endotelial, agravado por los picos posprandiales de hiperglucemia. Múltiples investigaciones recientes han indicado que sin duda una inflamación crónica está relacionada estrechamente con la aterosclerosis. Bajo condiciones de hiperglucemia se observa este incremento de marcadores inflamatorios, como proteína C reactiva y C3, entre otros, como lo es también la inducción de liberación de IL-6 a partir de monocitos, mediada por proteincinasa CPKC; estos hallazgos demuestran la contribución de la hiperglucemia posprandial en la patogénia de la aterosclerosis.⁹

Existen varios mecanismos fisiopatológicos que vinculan la hiperglucemia posprandial con la disfunción endotelial, y más tarde con alteraciones morfológicas de la íntima media, originando el desarrollo de placas. La hiperglucemia posprandial excesiva, ya presente en personas con intolerancia a carbohidratos, inicia una cascada de eventos aterogénicos por glucotoxicidad. Estudios muy recientes han demostrado que el estrés oxidativo juega un papel central en la fisiopatología de disfunción endotelial. Se ha identificado que la sobrecarga de nutrientes con insuficiente respuesta a la insulina genera un exceso mitocondrial de NADH y radicales libres, dando lugar a una alteración en la liberación de óxido

nítrico (NO) a nivel endotelial, y de esta manera el endotelio no puede responder de manera adecuada a la hipoxemia. El estrés oxidativo en la fase posprandial, junto con el deterioro en la producción de NO, también tiene consecuencias perjudiciales para la estabilidad de la placa y la trombogénesis. Ya en la etapa de intolerancia a carbohidratos se ve un aumento en el estado inflamatorio de bajo grado. Los parámetros que se observan incrementados en relación a la glucosa posprandial son factores proinflamatorios, como el factor nuclear κ B, las interleucinas y las moléculas de adhesión; su aumento en la diabetes tipo 2, independientemente de la regulación de la glucosa posprandial, se asocia con complicaciones vasculares. El factor nuclear κ B es un factor de transcripción nuclear, el cual desempeña un papel clave en la activación de macrófagos y metaloproteinasas de las placas.

Como se ha demostrado, su actividad aumenta en 50 a 80% si la glucosa posprandial está elevada hasta un mínimo de 10 mmol/L (180 mg/dL). También algunos investigadores japoneses demostraron en otro estudio el efecto directo de la glucosa posprandial aguda sobre vasodilatación e incremento de permeabilidad vascular en pacientes con intolerancia a carbohidratos y diabetes tipo 2.⁹

Existe amplia información sobre el efecto de hiperglucemia en ayunas y posprandio en el organismo, como la que proporcionó el estudio DECODE, entre otros, el cual analizó el riesgo relativo de mortalidad por causas cardiovasculares, cerebrovasculares y por todas las demás causas, observándose que la hiperglucemia posprandio es la que más incrementa este riesgo en pacientes con diabetes tipo 2 sin antecedente de enfermedad coronaria. En otro estudio se analizó la incidencia de infartos anuales y la mortalidad de acuerdo a niveles de glucosa sérica tanto en ayuno como en posprandio, obteniendo una tendencia al incremento en enfermedad coronaria y mortalidad estadísticamente importante correlacionada con la hiperglucemia posprandial, más que en la de ayuno.

Con base en estos estudios se ha determinado que la glucosa poscarga o posprandio es tan importante o más que la de ayuno como predictor de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2. Así, cabe enfatizar la importancia de la hiperglucemia posprandio como factor de riesgo independiente en la mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2, duplicando el riesgo de mortalidad *per se*, ya que los aumentos agudos de glucosa sérica en posprandio se ven desde etapas tempranas de la enfermedad (intolerancia a carbohidratos) con glucemia normal en ayuno, y si esta alteración no es detectada desde el inicio y persiste sin tratamiento, es probable que evolucione al desarrollo de enfermedad macrovascular.¹⁰

De igual manera, la ADA realizó otro estudio que incluía 15 145 pacientes no diabéticos, para evaluar la mortalidad de acuerdo a niveles séricos de glucosa, en donde en el seguimiento promedio de 6.7 años fallecieron 410 pacientes, de los cuales 82 muertes fueron de etiología cardiovascular, y posteriormente al ajuste

por edad, sexo, tabaquismo, niveles de LDL y HDL en un modelo de COX, se determinó que la elevación sérica de glucosa 2 h posprandio estaba asociada con el incremento de riesgo de muerte cardiovascular.

Comparando la ausencia de hiperglucemia posprandial, ésta incrementó el riesgo relativo 2.22 (95% IC 1.40 a 3.52) para muerte cardiovascular, y 1.56 (1.25 a 1.94) para todas las causas, concluyendo que la hiperglucemia posprandio, como se mencionó previamente, es un factor de riesgo independiente de mortalidad.¹¹

A pesar de estos estudios, aún existen grandes discrepancias en los valores umbral de la glucosa posprandio. La dificultad en la elaboración de las recomendaciones se vuelve más clara si se parte del principio de que la glucosa posprandio no es el reflejo de un valor individual de glucosa, sino una multitud de valores que están repartidos en un periodo posprandial de 3 a 4 h, ya que éste comprende un lapso de 3 a 4 h inmediatamente posterior a la ingesta de alimentos, y las concentraciones de glucosa en sangre van rápidamente en aumento, y la magnitud de esta elevación depende de varios factores. En los pacientes con diabetes tipo 2 los incrementos posprandiales de glucosa en sangre suelen ser más largos y altos que en personas sanas. Por otra parte, la glucosa posprandial se verá influida por la calidad y la cantidad de carbohidratos contenidos en los alimentos, y en segundo lugar por la actividad física realizada durante el periodo posprandial.

Como bien se mencionó, las diferentes organizaciones aún presentan grandes discrepancias en el valor establecido como meta en el periodo posprandial. Para la ADA el objetivo se fija debajo de 180 mg/dL, siendo el valor elegido como límite superior en los pacientes que fueron asignados al grupo de tratamiento intensivo del DCCT. Más recientemente, la AACE y la IDF seleccionaron el valor de glucosa prandial de 140 mg/dL, siendo la principal justificación de que este valor es el límite que separa al nivel de glucosa normal de la intolerancia a los carbohidratos en el resultado de la prueba con carga oral de glucosa.¹² El objetivo en general de las múltiples organizaciones será buscar el mejor valor para mantener este parámetro de control glucémico en límites que demuestren evitar complicaciones a largo plazo, ya que, como se mencionó anteriormente, la hiperglucemia posprandial influye vitalmente en el deterioro de diferentes órganos. Esto se ha corroborado en múltiples estudios, uno de los cuales, basándose en la formación de productos de glucosilación avanzada originados por la glucotoxicidad crónica en los pacientes diabéticos, y conociendo que estos productos se forman lentamente con un gran acumulo por la modificación de las proteínas glucosiladas a proteínas de vida larga, pudo evaluar la disminución de estos productos a nivel sérico y urinario de manera significativa al controlar de manera adecuada la hiperglucemia posprandial, aunado por supuesto al adecuado control de ayuno.¹³

En el tratamiento adecuado de la diabetes la hiperglucemia posprandial debe ser tomada como parte integral de éste, ya que la terapia no sólo se enfocará en

la HbA_{1c} y la protección de la célula beta, sino también en la prevención de complicaciones cardiovasculares. Esto reflejando un vital enfoque en el asesoramiento de un adecuado plan de alimentación con un menor contenido de carbohidratos y centrándose en nutrientes de bajo índice glucémico, no pasando por alto también que la variabilidad del índice glucémico de los alimentos será amplificado por las interacciones entre otros componentes de la comida, y que la hiperglucemia posprandial se reducirá generalmente cuando los carbohidratos se asocian con proteínas, grasas y fibra; estas observaciones sugieren que las comidas sean mixtas. Además, ciertamente no debe olvidarse otro método no menos importante para mejorar la glucemia posprandial, que es la recomendación de incrementar la actividad física.

De igual manera, recientemente se enfatiza la importancia de la terapia enfocada en la glucemia posprandial, ya sea como antidiabéticos orales, nuevos tratamientos, como análogos de incretinas, inhibidores de DDP-4 o insulinas análogas de acción ultrarrápida, que se han introducido para atender las necesidades de la regulación y el control de la glucosa posprandial.

Hemoglobina glucosilada A_{1c}

Además de la glucosa de ayuno y la glucosa posprandial, la hemoglobina glucosilada A_{1c} juega un papel determinante entre los parámetros de control metabólico durante la evolución natural de la diabetes mellitus.¹⁴ Este parámetro se define como la porción de la hemoglobina a la que se une la glucosa plasmática, proteína que se encuentra en los eritrocitos, encargada del transporte de oxígeno a los pulmones y a todas las células del organismo, e intercambia el bióxido de carbono, la cual debe eliminarse por varias vías metabólicas. El eritrocito humano tiene una vida media de 120 días, y puede dar información sobre el control metabólico de la glucosa en los últimos tres a cuatro meses, tanto en los pacientes normales como en aquellos con alteración del metabolismo glucídico: síndrome metabólico, prediabetes y diabetes mellitus.¹⁵

La determinación de la hemoglobina glucosilada debe realizarse, si se detecta descontrol de la diabetes, cada tres meses, hasta lograr los valores entre 6 y 7%, objetivo indispensable; posteriormente puede realizarse de preferencia cada seis meses una vez que se ha alcanzado el objetivo mencionado.¹⁶

Para su determinación sólo se necesita una pequeña cantidad de sangre, y el paciente no requiere de ayuno para realizar esta prueba. Los niveles elevados por arriba de 7% incrementan la posibilidad de presentar complicaciones crónicas, o si ya están presentes, agravarlas; tal es el caso de la retinopatía, la nefropatía, la neuropatía y las complicaciones microvasculares y macrovasculares.¹⁷

Se ha llegado a la conclusión de que los niveles de HbA_{1c} normales oscilan entre 4.4 y 5.7%. Los pacientes con niveles entre 5.7 y 6.4% se consideran como

prediabéticos, $\geq 6\%$ se consideran como de muy alto riesgo para presentar diabetes mellitus, y ≥ 6.5 son considerados con diabetes mellitus.

Estos valores se han establecido, ya que se debate en la actualidad si con la hemoglobina glucosilada puede hacerse el diagnóstico de diabetes mellitus. Para llegar al diagnóstico definitivo de diabetes mellitus se ha determinado en los últimos meses que, junto con la realización de la curva de tolerancia a la glucosa oral, es necesario determinar al principio una HbA_{1c} y evaluar las cifras de glucosa posprandial, o sea posterior a la ingesta de la carga de glucosa, y cada 30 min.¹⁸

Estos tres parámetros constituyen en la actualidad la base para tener controlado al grado de excelencia al paciente diabético.

REFERENCIAS

1. **Monnier L, Colette C:** Glycemic variability, should we and can we prevent it? *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 2):S150–S154.
2. **Blonde L, Braithwaite S, Brett E, Cobin R, Handelsman Y et al.:** American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007;13(Suppl 1).
3. **Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L:** Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1681–1687.
4. **Unger J:** Current strategies for evaluating, monitoring, and treating type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2008;121(6A).
5. Position statement: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1): S11–S61.
6. **Gaster B, Hirschs IB:** The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 1998;158:134–140.
7. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. 2009;15–38.
8. **Dunning BE, Gerich JE:** The role of alpha–cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2007;28:253–283.
9. **Hanefeld M, Schaper F:** Prandial hyperglycemia: is it important to track and treat? *Curr Diab Rep* 2005;5:333–339.
10. **Ferrannini E:** Hiperglicemia postprandial, factor emergente de riesgo cardiovascular en la diabetes tipo 2. *Arch Intern Med* 2001;161:397–404.
11. **Lin HJ, Lee BC, Yi LW:** Postprandial glucose improves the risk prediction of cardiovascular death beyond the metabolic syndrome in the non diabetic population. *Diabetes Care* 2009;32:1721–1726.
12. **Monnier L, Colette C:** Targeting prandial hyperglycemia: how important is it and how best to do this? *Curr Diab Rep* 2008;8:368–374.
13. **Ahmed N, Babaei JR, Howell SK:** Glycated and oxidized protein degradation. Products are indicators of fasting and postprandial hyperglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2465–2471.
14. **Procopiou M:** HbA_{1c}: review and recent developments. *Rev Med Suisse* 2006;2:1473–1479.

15. **Kumkolasuriya LR, Sowers JR:** Therapies for type 2 diabetes: lowering HbA_{1c} and associated cardiovascular risk factors. *Cardio Diabetol* 2010;9:46.
16. **Esg OK, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Svensson AM:** New aspects of HbA_{1c} as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR).
17. **Manley S:** Haemoglobin A_{1c}—a marker for complications of type 2 diabetes: the experience from the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1182–1190.
18. **Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL:** Mean blood glucose compared with HbA_{1c} in the prediction of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:365–371.

Manifestaciones bucales de diabetes mellitus tipo 2

Elsa Carolina González Robles

INTRODUCCIÓN

En México la diabetes mellitus tipo 2 se ubica dentro de las primeras causas de mortalidad, morbilidad y complicaciones incapacitantes en el adulto. En el Instituto Mexicano del Seguro Social esta patología y sus complicaciones están entre los principales motivos de demanda de atención.

El escaso control en los paciente con esta enfermedad, junto con el sobrepeso y la obesidad, están fuertemente asociados a la incidencia de complicaciones que afectan la calidad y la esperanza de vida de quienes las padecen y repercuten de manera importante en el costo de la atención institucional.¹

Las patologías bucales se incluyen en la definición de la organización mundial de la salud (OMS) de las enfermedades crónicas, y se ha reconocido la importancia de la salud bucal como algo mucho más que sólo dientes sanos: “La boca es un espejo de la salud o la enfermedad, un centinela o una advertencia temprana sistémica, un modelo accesible para el estudio de otros tejidos u órganos, y también puede ser una fuente de patología que puede afectar a otros sistemas u órganos”.²

Las enfermedades sistémicas crónicas y las patologías bucales comparten muchos factores de riesgo en común, tales como edad, sexo, nivel de estudios, estilo de vida sedentario, tabaquismo, dieta y obesidad.²

La diabetes puede ocasionar cambios importantes en la boca. Las infecciones orales pueden afectar al control metabólico e impactar en la calidad de la vida de las personas con diabetes. A través de los años, de cualquier manera, el cuidado

de la cavidad bucal ha sido subestimado por el área médica, que se ha enfocado en otras complicaciones de la diabetes.³

El impacto de la diabetes en patologías que afectan tejidos gingivales y dentales es la causa más común de pérdida prematura de dientes, lo que es de particular interés de los odontólogos y promotores de salud. La pérdida de órganos dentarios, así como todos los problemas derivados del uso de prótesis dentales totales, pueden tener efectos dañinos en los pacientes con diabetes, incluyendo deficiencias nutricionales, problemas psicosociales, y por último, el deterioro del estado de salud y la calidad de vida.³

La evidencia ha demostrado que la diabetes es un factor de riesgo para periodontitis, para probables lesiones premalignas, e incluso para cáncer oral. La respuesta inflamatoria sistémica generada por el tejido periodontal inflamado puede, en consecuencia, exacerbar la diabetes, empeorar el desenlace de la enfermedad cardiovascular e incrementar la mortalidad, por lo que los odontólogos y los médicos son vitales para tratar las patologías bucales, diagnosticando nuevos casos de diabetes y enseñando a los pacientes con diabetes el importante papel que desempeña la higiene y la salud bucal en el control metabólico, además de tener valor predictivo en la evolución de la enfermedad.³ Se ha observado una relación bilateral entre diabetes mellitus y la salud bucal, y es necesaria una mayor interacción de los integrantes del equipo de salud en la atención integral de los pacientes que la padecen.³

DEFINICIÓN

Las alteraciones bucales son todas aquellas que se presentan en la cavidad oral, secundarias a los cambios histológicos, microangiopatías, respuestas inflamatorias exageradas, y colonización de microorganismos en las estructuras orales y periorales como consecuencia de la diabetes mellitus tipo 2.

OBJETIVOS

1. Identificar el aspecto de las estructuras bucales y peribucales en estado de salud.
2. Identificar las alteraciones bucales más frecuentes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en sus diferentes etapas de evolución.
3. Establecer criterios de referencia a los servicios de odontología y cirugía maxilofacial de segundo y tercer nivel.

4. Identificar a través de la exploración oral aquellas alteraciones de la cavidad bucal en etapas iniciales que lleven a sospechar la presencia de prediabetes o diabetes mellitus, aun sin estar diagnosticadas.
5. Establecer estrategias de prevención, cuidado y mantenimiento de la salud bucal que contribuirán a mejorar el control metabólico, y por lo tanto a evitar complicaciones locales y en otros órganos.

DESARROLLO DEL TEMA

Las complicaciones de la diabetes que contribuyen a aumentar la morbilidad y la mortalidad incluyen a las enfermedades microvasculares y macrovasculares, en particular la enfermedad cardiovascular y las alteraciones peribucales.

La periodontitis severa, que se encuentra en 5 a 15% de la mayoría de la población (Petersen, 2003), ocasiona pérdida prematura de los dientes, pero se disemina a la economía, produciendo efectos sistémicos, exacerbando la respuesta inflamatoria, incrementando la resistencia a la insulina y agravando potencialmente la enfermedad cardiovascular. Resumiendo, la diabetes aumenta el riesgo de patología oral, incluyendo infecciones agudas que pueden evolucionar hasta la muerte, periodontitis, y probablemente lesiones premalignas y malignas. Por todas estas razones es imperativo que los odontólogos comprendan la etiopatogenia de la enfermedad, así como también es importante que los médicos que les brindan atención a estos pacientes comprendan y manejen intensivamente la salud bucal.⁴ Las alteraciones bucales más frecuentes se describen a continuación.

Gingivitis

La gingivitis es la inflamación de las encías, sin migración de la adherencia epitelial, y contribuye a su aparición una película pegajosa llena de gérmenes, denominada placa dentobacteriana, que se adhiere a los dientes. Los niveles altos de glucosa en sangre facilitan el crecimiento bacteriano, que actúa inflamando las encías y presenta los siguientes datos clínicos:

- Enrojecimiento.
- Achatamiento de la papila interdental.
- Pérdida del puntilleo en la encía adherida.
- Asintomática (figura 21-1).

Se ha observado un mayor sangrado gingival en pacientes con diabetes pobremente controlada que en aquellos con buen control metabólico, así como también

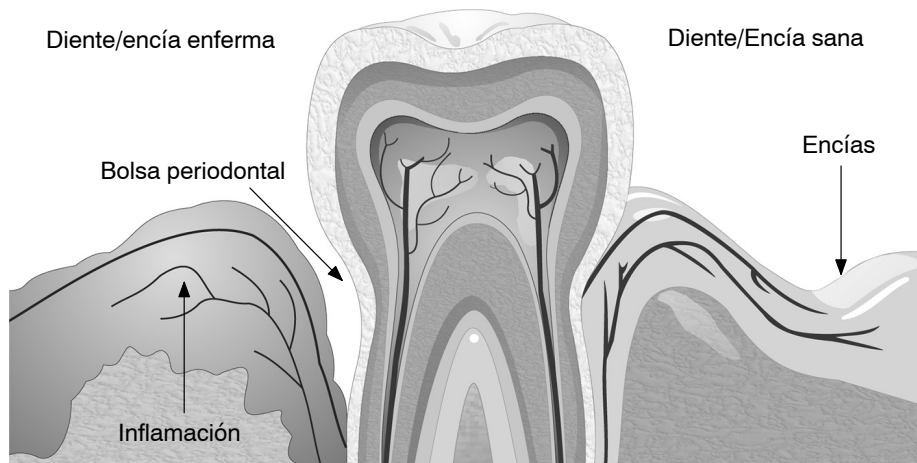


Figura 21–1. Esquema que muestra enfermedad periodontal y el otro lado sano.

se ha visto una mayor inflamación gingival, y se ha podido correlacionar que cuanto más severo es el grado de gingivitis en estos pacientes peor es el control de la glucemia.⁵

La gingivitis es reversible, siempre y cuando se inicie un plan de cuidado bucal, revisión y limpieza por el odontólogo, y mantenimiento de la higiene con cepillado dental y de tejidos blandos al menos tres veces al día, así como el uso de los auxiliares de la higiene dental, es decir, hilo dental al menos una vez cada 24 h y el uso de colutorios con flúor.

Periodontitis

La enfermedad periodontal es una patología inflamatoria crónica de los tejidos que soportan y unen los dientes a los maxilares; está causada por infecciones de bacterias gramnegativas, y en la mayoría de los casos es asintomática, aunque muchos de los cambios destructivos tisulares que se aprecian clínicamente son el resultado de la respuesta inflamatoria del huésped.⁶

La enfermedad periodontal es una infección en la cual los microorganismos colonizan el tejido subgingival con la placa dentobacteriana.⁶

Las personas con diabetes mellitus tienen un riesgo mayor de desarrollar esta patología, la cual es considerada como la sexta complicación actualmente.

Las consecuencias de la periodontitis son la exfoliación prematura de los órganos dentarios, lo que dificulta la masticación y causa sintomatología dolorosa, resultando en una ingesta de alimentos difícil y por lo tanto en una nutrición inadecuada.⁶

Estudios recientes de diabetes mellitus y periodontitis en la población de los indios pima identificaron una prevalencia e incidencia grandemente aumentada de enfermedad periodontal en aquellos individuos que también tenían diabetes mellitus tipo 2, comparadas con aquellos que no la padecían, lo cual era evidente en todos los grupos etarios.⁷

También se observó que los adultos con diabetes pobremente controlada casi triplicaban el riesgo de padecer periodontitis, en comparación con otros adultos sin periodontitis, o aún más, incluso adultos con diabetes pero bajo un buen control glucémico no presentaban ningún aumento significativo en el riesgo de padecer enfermedad periodontal.⁷

Así también quedó demostrado que los pacientes con enfermedad periodontal severa tienen un riesgo mayor de microalbuminemia y enfermedad renal en etapa terminal, comparados con aquellos pacientes con salud periodontal.⁷

También se reportó que los indios pima con enfermedad periodontal severa tienen un riesgo elevado de morir de nefropatía diabética y enfermedad cardíaca isquémica.⁷

La respuesta inflamatoria de los tejidos periodontales en respuesta al estímulo de la placa dentobacteriana es compleja e involucra redes de citocinas que funcionan sinérgicamente; parecería que las alteraciones en las moléculas inmunitariamente activas como resultado de la diabetes pueden también alterar las redes de citocinas en el periodonto. Esta es la explicación científica de la susceptibilidad aumentada de la enfermedad periodontal presente en personas con diabetes mellitus.⁷

Enfermedad periodontal y diabetes gestacional

De acuerdo a la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA), las mujeres embarazadas que nunca han padecido diabetes pero que tienen en sangre niveles de glucosa elevados durante el embarazo son consideradas como portadoras de diabetes gestacional. La diabetes gestacional afecta alrededor de 4% de todas las mujeres embarazadas cada año.⁸

Varios estudios epidemiológicos han relacionado a la enfermedad periodontal con la diabetes gestacional en varias poblaciones, debido a los mediadores inflamatorios relacionados a la enfermedad periodontal, tales como factor de necrosis tumoral alfa, IL-6 e IL-1, que se conocen como antagonistas de la insulina.⁸

Debido a que es posible que hubiera un riesgo mayor de padecer diabetes gestacional en mujeres embarazadas con enfermedad periodontal, se han hecho varios estudios cruzados que han demostrado una asociación entre la presencia clínica de enfermedad periodontal y embarazo en reportes del Tercer Estudio Nacional de Investigación de Salud y Nutrición (NHANES III).

También se encontró un aumento de 2.5 veces más en la incidencia de diabetes gestacional entre pacientes embarazadas con enfermedad periodontal.⁸

Todas las evidencias anteriores puntualizan un círculo vicioso de diabetes y periodontitis, exacerbándose una con la otra. Más aún, el estado inflamatorio de la periodontitis puede contribuir a la aceleración de la enfermedad cardiovascular, la causa número uno de muerte en diabetes.⁸

Retomando el estudio prospectivo de 630 indios pima que fueron estudiados por 11 años, hubo un incremento en la mortalidad atribuida a la enfermedad periodontal.

La periodontitis severa fue un factor de riesgo independiente de muerte debida a enfermedad isquémica cardíaca o enfermedad renal, incrementando el riesgo más de 3.2 veces, en comparación con aquellos sin enfermedad alguna o en grado muy leve.⁷

Siendo conscientes de la relación entre las dos patologías, y tomando en cuenta los últimos avances en diagnóstico, prevención y tratamiento de la diabetes mellitus, así como la importancia pronóstica que tiene la presencia o no de ésta y el grado de avance de la enfermedad periodontal, será un importante signo clínico que buscar tanto por médicos como odontólogos dedicados a la atención de estos pacientes, debiendo dar un mejor cuidado y atención a esta área, a veces tan inexplorada.

Xerostomía

Las alteraciones más frecuentes a nivel oral incluyen la enfermedad periodontal, la caries, la candidiasis, la queilitis angular y la sialomegalia (hipertrofia glandular). Todas ellas están relacionados con la xerostomía y la hipofunción glandular.¹⁰

La xerostomía o boca seca se desarrolla cuando hay una disminución en la producción de saliva.³

Se pensaba que la disminución de la saliva en los diabéticos tenía relación con un incremento de la diuresis o poliuria, que implicaba una disminución notable del líquido extracelular, y consecuentemente de la producción de saliva.¹⁰ Sin embargo, se ha visto que actualmente la diabetes mellitus es una de las causas etiológicas de sialosis, patología generalmente caracterizada por el alargamiento bilateral, no neoplásico ni inflamatorio, de la glándula parótida.¹⁰

Con respecto a la función se han descrito alteraciones en el flujo y modificaciones en la bioquímica salivar en pacientes diabéticos tipo 2 por la concentración de glucosa, la cual se encuentra en relación inversamente proporcional con el control metabólico del paciente, es decir, a mejor control metabólico menor glucosa en la saliva, y a peor control metabólico mayor será la glucosa en saliva, lo

cual también tendrá un papel importante en el desarrollo de lesiones en otras estructuras de la cavidad bucal, como los órganos dentarios, mayor predisposición a caries o a enfermedad periodontal, por ser más fácil de colonizar el periodonto por los microorganismos que conforman la placa dentobacteriana. Así, también se han visto variaciones en la cantidad total de proteínas, en la albúmina, la lisozima, las peroxidasas, los electrólitos (sodio, potasio, cloro, fósforo, magnesio, calcio), la concentración de amilasa, la de IgA, así como su capacidad de tampón.

La diabetes tipo 2 puede ser considerada como un factor de riesgo para la xerostomía, y ello debe ser atribuido a los cambios estructurales causados por la diabetes mellitus en las glándulas salivares, como disminución acinar e infiltración grasa.¹⁰

Los pacientes que presentan esta condición frecuentemente presentan problemas con el sentido del gusto alterado, problemas durante la masticación, el habla, la deglución, e incluso en el uso de prótesis totales.³

Caries dental

La caries dental es la destrucción patológica de los tejidos duros del diente mediante la desmineralización de los mismos, debido a los desechos ácidos de la flora que conforman la placa dentobacteriana y que tienen una gran capacidad de adherencia a las superficies lisas de los dientes.

Sí se toma en cuenta que la saliva interviene en la autoclisis, que es la limpieza de las superficies dentarias mediante el arrastre de la placa dentobacteriana por los movimientos de los labios y la lengua al hablar o al gesticular, entonces al haber xerostomía o disminución de la secreción del fluido salival está por consiguiente disminuida también esta forma de limpieza, lo que condicionará mayor permanencia de la placa dentobacteriana sobre las superficies dentarias, favoreciendo la presencia de mayor incidencia de caries, mayor severidad en el grado de destrucción, y mayor severidad en el caso de la enfermedad periodontal. Todo lo anterior tendrá como consecuencia la pérdida de dientes de forma prematura, y por lo tanto las funciones de alimentación, deglución y fonación estarán alteradas.

Infecciones cervicofaciales

Sí se dejan evolucionar sin ningún manejo la enfermedad periodontal o las caries dentales, se convertirán en focos potenciales de infección, que en un momento dado pueden evolucionar a abscesos en la región cervicofacial, diseminándose por los espacios aponeuróticos de cabeza y cuello, abarcando cada vez mayores

estructuras, pudiendo comprometer a la vía aérea, e incluso diseminarse a la cavidad torácica, desencadenando mediastinitis. Estos pacientes deben manejarse en tercer nivel en el área de infectología, para poder abarcar todas las estructuras involucradas por la diseminación del proceso infeccioso; desafortunadamente, en la mayoría de los casos la evolución es tórpida por el diagnóstico de fondo, pudiendo llegar hasta la muerte. En caso de no ser así, podrían quedar con secuelas severas, como la insuficiencia renal.

Criterios de referencia

Si en algún momento llega un paciente con caries intensa o enfermedad periodontal grave, con aumento de volumen, eritema, hiperemia, dolor, fiebre, trismus, sin compromiso de la vía aérea, deberá ser remitido al hospital general de zona, al área de cirugía maxilofacial, para iniciar el manejo adecuado.

Si acude un paciente con las mismas características, pero además con disfagia, disnea, aumento del piso de la boca, ataque al estado general, astenia, adinamia, fiebre y halitosis, es imperativo que se derive a un hospital de tercer nivel para iniciar a la mayor brevedad el tratamiento requerido, el cual debe incluir antibioticoterapia en altas dosis, drenaje y lavados quirúrgicos exhaustivos.

En el caso de lesiones traumatológicas, el tratamiento debe ser lo más expedito posible, debe hacerse lavado exhaustivo de las heridas y cubrir con esquema antimicrobiano. En el caso de fracturas debe hacerse la inmovilización y retirar los órganos dentarios involucrados en el trazo de fractura, para evitar focos potenciales de infección¹¹ (figura 21–2).

Candidiasis

Muchos pacientes con diabetes mellitus se quejan de sensación de ardor o quemazón en la cavidad oral. La razón de esta relación entre el síndrome de ardor bucal y diabetes involucran al pobre control metabólico y a la neuropatía diabética.¹²

Más aún, la diabetes sin control o pobremente controlada aumenta la susceptibilidad ante las infecciones orales oportunistas, como es la candidiasis oral, además se ha demostrado que los pacientes con diabetes tienen una mayor tasa de *Candida* oral.¹²

La diabetes mellitus es una condición que se ha asociado frecuentemente con el síndrome de boca ardorosa, y se tiene la hipótesis de que la sensación de ardor en la boca de diabéticos ocurre por la estimulación de receptores de los metabolitos de la *Candida*, debido a que esos receptores son responsables de detectar químicos productores de dolor, así como de percibir estímulos de temperatura.¹²



Figura 21–2. Absceso cervicofacial.

También se ha llegado a pensar que esta hipersensibilidad puede estar asociada a alguna neuropatía diabética periférica.¹²

Otros sinónimos son "candidosis" y "moniliasis". Todos los miembros del género están presentes como comensales en el tracto aerodigestivo alto, pero ante alguna alteración de la inmunidad del huésped o debido a cambios locales favorables para su desarrollo se vuelven patógenos. De hecho, la candidiasis es considerada el prototipo clásico de una infección oportunista. Son múltiples los factores predisponentes para que se desarrolle una candidiasis, entre los cuales están: hiposialia o xerostomía, uso nocturno de prótesis bucales, tabaquismo importante y malnutrición, y todos estos son malestares que se presentan con diabetes mellitus.¹¹

En el interior de la cavidad oral las infecciones por *Candida albicans* tienen lugar en la superficie de la mucosa, donde adoptan varias formas clínicas. Algunas son blanquecinas y se pueden eliminar fácilmente mediante raspado, mientras que otras no. Algunas tienen un aspecto rojo brillante, debido a atrofia y erosión del epitelio y a una intensa inflamación del tejido conjuntivo subyacente (figura 21–3).

Queilitis angular

Son fisuras bilaterales sintomáticas de los ángulos de la boca, frecuentes en enfermos con infección por *Candida albicans*; se observan en pacientes con diabetes con un pobre control metabólico, y suelen acentuarse cuando se cierra la boca.

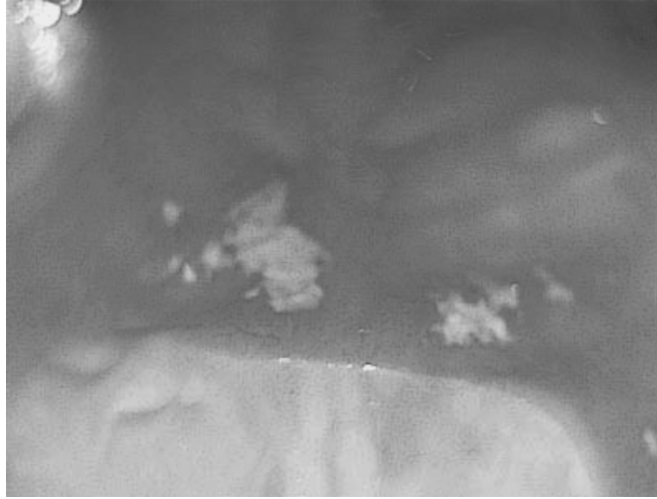


Figura 21–3. Candidiasis.

Requieren tratamiento con medicación antifúngica, y muchas veces mejoramiento de las condiciones odontológicas y protésicas locales, así como recuperación del control metabólico.

Liquen plano

Es una enfermedad cutánea frecuente en la cavidad oral que afecta a hombres y mujeres de 30 a 70 años de edad, y raramente a niños y adolescentes. Se manifiesta en forma de lesiones reticulares blancas, placas o lesiones erosivas con gran respuesta de linfocitos T en el tejido conjuntivo subyacente y circundante.¹¹

Dependiendo de su aspecto al examen, existen tres formas clínicas distintas de presentación: liquen plano reticular, liquen plano erosivo y liquen plano en placas.

Es frecuente la combinación de las formas reticular y erosiva.¹¹

El liquen plano reticular de las mucosas orales presenta un patrón único y bien diferenciado consistente en líneas blanquecinas elevadas y finas (estrías de Wickham) conectadas, formando un enrejado o encaje, sobre un fondo eritematoso. Se observa con mayor frecuencia en la mucosa del vestíbulo bucal, seguido de la lengua y las encías. Suele presentarse bilateralmente y rara vez es sintomático¹¹ (figura 21–4).

El liquen plano erosivo aparece como una mezcla de áreas pseudomembranosas eritematosas y blanquecinas; son erosivas más frecuentemente en las mucosas de

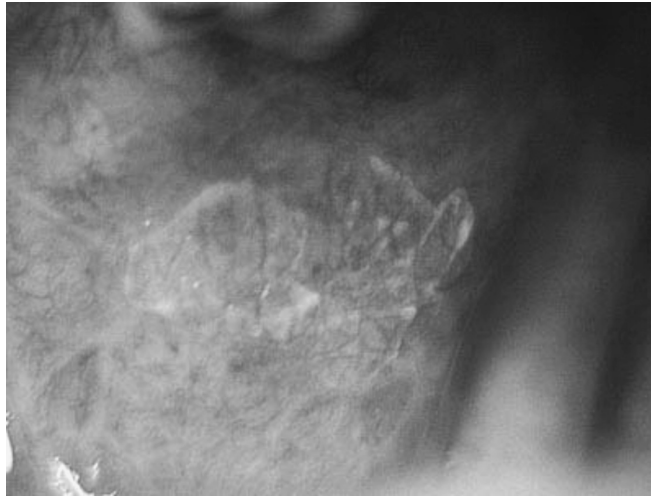


Figura 21-4. Liquen plano reticular.

la cara interna de las mejillas y del vestíbulo bucal. Ante un pequeño roce suelen sangrar y doler fácilmente, por lo que obligan a cambios en la dieta (blanda, sin condimentos y no caliente).

Requiere diagnóstico diferencial con candidiasis, pénfigo vulgar, penfigoide y lupus eritematoso discoide¹¹ (figura 21-5).



Figura 21-5. Liquen plano erosivo.

Leucoplasia

El término leucoplasia, que literalmente significa "placa blanca", es una expresión clínica utilizada para designar aquellos trastornos de la mucosa bucal que dan a ésta una coloración más blanca que lo normal, que no pueden eliminarse por un simple raspado y que no pueden ser clasificados como ninguna otra lesión diagnosticable (OMS, 1978). Su importancia radica en que alrededor de 5.4% de las leucoplasias terminará siendo un carcinoma epidermoide y, si el paciente es fumador, esta incidencia puede aumentar a 16%.¹¹

Clínicamente las lesiones pueden variar desde áreas maculares planas, lisas y algo translúcidas, a placas elevadas, gruesas, firmes, con superficie rugosa y fisurada. Las localizaciones intraorales más frecuentes son la mucosa del carrillo, el piso de la boca, los bordes laterales de la lengua, las comisuras bucales y los surcos alveolares mandibulares y maxilares.¹¹

Dado que las lesiones clínicas de leucoplasia pueden presentar un espectro diagnóstico que oscila desde una reacción inflamatoria hasta cambios benignos o malignos, determinar el tratamiento adecuado para una lesión concreta es una importante decisión clínica. El modo más eficaz de tomar esta decisión es obtener una biopsia de la lesión y solicitar una evaluación histopatológica por un patólogo especialista que tenga experiencia en lesiones de esta región anatómica.¹¹

Es de suma importancia diagnosticar estas lesiones y enviarlas al segundo o al tercer nivel de atención, por su potencial de malignizarse. La prueba clínica por excelencia es frotar con una gasa, y se observará que permanece en su lugar, a diferencia de la candidiasis, que dejará una superficie sangrante (figura 21–6).

Recomendaciones para el equipo de salud

1. Preguntar al paciente, al asistir a la consulta, si sigue las medidas de higiene oral de la población en general.¹³
2. Enviar al paciente a revisión dental al menos una vez al año.¹³
3. Preguntar al paciente, al menos una vez por año, si tiene síntomas de enfermedad periodontal, incluyendo si hay sangrado durante el cepillado, o si las encías se encuentran inflamadas, con aumento de tamaño, o eritematosas.¹³
4. En los pacientes que no estén realizando adecuadamente las medidas de higiene bucal diarias, hay que recordarles que es parte del autocontrol de la diabetes mellitus, y advertirles de los riesgos, en caso de ser necesario.¹³
5. Hacer hincapié en la importancia de asistir a sus citas de revisión con el dentista, a aquellos pacientes que no lo estén llevando a cabo.¹³
6. En aquellos pacientes en que se observen síntomas iniciales de enfermedad periodontal o gingival, hacerles notar la importancia de acudir para recibir atención odontológica.¹³



Figura 21-6. Leucoplasia.

Recomendaciones para mantener la salud bucal (pacientes)

1. Mantener los niveles de glucemia lo más cercanos a lo normal posible.¹⁴
2. Usar hilo dental al menos una vez al día para evitar la formación de placa dentobacteriana, la cual puede calcificarse e irse subgingival, causando enfermedad periodontal¹⁴ (figura 21-7).
3. Cepillarse los dientes después de cada comida o bocadillo. Usar un cepillo de dientes suave, cepillando desde las encías, cepillar la cara vestibular, lingual o palatina y oclusal de cada uno de los dientes.¹⁴
4. Sí es portador de prótesis, ya sean totales o parciales, mantenerlas limpias.
5. Acudir inmediatamente al servicio dental si tiene problemas con sus dientes y encías.¹⁴
6. Acudir al servicio dental si presenta encías rojas, adoloridas o sangrantes, movilidad dentaria, dolor dental, o molestias con sus prótesis totales o parciales.¹⁴
7. Acudir a limpieza dental y a revisión gingival dos veces al año.¹⁴
8. Sí el dentista diagnóstica algún problema, atenderlo de inmediato.¹⁴
9. Asegurarse de que el dentista conozca que padece diabetes.¹⁴
10. Si fuma, buscar ayuda para poder dejarlo.¹⁴

CONCLUSIONES

1. La diabetes mellitus tipo 2 es un padecimiento sistémico que cursa con alteraciones bucales.



Figura 21–7. Cepillar los dientes y tejidos blandos, usar el hilo dental todos los días.

2. Las alteraciones bucales asociadas a diabetes mellitus tipo 2 son:
 - Gingivitis.
 - Periodontitis.
 - Xerostomía.
 - Caries dental.
 - Candidiasis.
 - Queilitis angular.
 - Liquen plano.
 - Leucoplasia, que puede transformarse en cáncer epidermoide.
3. La presencia de enfermedad periodontal es un indicador de mal control metabólico.
4. La presencia de enfermedad periodontal es un factor predictivo de complicaciones más graves, como insuficiencia renal, cardiopatía isquémica, infartos.
5. La enfermedad periodontal durante el embarazo es factor predisponente para diabetes gestacional.
6. La xerostomía se encuentra en relación con el pobre control metabólico.
7. La xerostomía agrava la evolución de patologías como caries dental, enfermedad periodontal, candidiasis y queilitis angular.
8. La caries dental y la enfermedad periodontal pueden ser causa directa de abscesos cervicofaciales, que comprometen la vida.
9. La candidiasis se presenta en los pacientes diabéticos por ser microorganismos oportunistas.

10. Se ha relacionado el síndrome de boca ardorosa con diabetes mellitus, aun en casos no diagnosticados.
11. El uso de prótesis dentales sin las medidas de higiene ocasiona la presencia de candidiasis, lo que limita la nutrición de los pacientes.
12. El liquen plano se presenta en los pacientes diabéticos debido a la inmunosupresión que padecen.
13. La leucoplasia es una lesión blanca que no se desprende al frotar.
14. Una vez hecho el diagnóstico de leucoplasia, hay que derivar al paciente al cirujano maxilofacial, por el poder de malignizarse a carcinoma epidermoide.
15. El médico de primer contacto debe seguir las recomendaciones de los cuidados al paciente en cuanto a salud bucal.
16. El paciente debe seguir las medidas de higiene bucal para evitar mayores complicaciones.

REFERENCIAS

1. **Salcedo Rocha AL, Sánchez MM, López Pérez HT, Preciado SP, Figueroa Suárez VA et al.**: Manifestaciones bucales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y obesidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44(3):203–210.
2. **Bokhari SAH, Khan AA**: Growing burden of non-communicable diseases: the contributory role of oral diseases. *Eastern Mediterranean Health J* 2009;15:4.
3. **D'Aiut F, Massi Benedetti M**: Oral health in people with diabetes: why should we care? *Clin Care* 2008;53(2).
4. **Skamagas M, Breen TL, Le Roith D**: Update on diabetes mellitus: prevention, treatment, and association with oral diseases. *Oral Dis* 2008;14:105–114.
5. **Mealey BL**: Periodontal disease and diabetes: a two-way street. *J Am Dent Assoc* 2006;137:26S–31S.
6. **Díaz Romero RM, Ovadía R**: Diabetes and periodontal disease: a bidirectional relationship. *Facta Universitatis Series. Med biol* 2007;14(1):6–9.
7. **Preshaw PM**: Periodontal disease and diabetes. *J Dent* 2009;37:567–584.
8. **Scannapieco FA, Dasanayake AP, Chun N**. Does periodontal therapy reduce the risk for systemic diseases? *Dent Clin N Am* 2010;54:163–181.
9. **Carda C, Mosquera Lloreda N, Salom L, Gómez de Ferraris ME, Peydró A**: *Alteraciones salivares en pacientes con diabetes tipo 2*. 2006.
10. **Soell M, Hassan M, Miliuskate A, Haikel Y, Selimovic D**. The oral cavity of elderly patients in diabetes. *Diabetes Metabol*. 2007;33:510–518.
11. **Vargas A**: *Manual de patología quirúrgica de cabeza y cuello. Patología quirúrgica benigna de la mucosa aerodigestiva superior*. Pontificia Universidad Católica de Chile, 2007.
12. **Dorocka BB, Zozulinska ZD, Wierusz WB, Hedzelek W, Szumala KA et al.**: *Candida-associated denture stomatitis in type 2 diabetes mellitus*. *Diab* 2010:6.
13. *Guidelines on oral health for people with diabetes*. International Federation of Diabetes. 2009:1–12.
14. *Prevent diabetes problems: keep your teeth and gums healthy*. www.diabetes.niddk.nih.gov.2010.

Diálisis peritoneal en el paciente diabético

Elizabeth Hernández, José Ramón Paniagua Sierra

INTRODUCCIÓN

Insuficiencia renal crónica y diabetes mellitus, la magnitud y trascendencia del problema

La prevalencia de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tiene un crecimiento constante en todo el mundo, y la magnitud es tal que se le considera como una epidemia global. La etapa terminal (ERCT) de la enfermedad es uno de los motivos principales de erogación económica en la mayoría de los países desarrollados.¹

La incidencia de ERCT tiene amplias variaciones. En los países europeos se encuentra entre 100 y 150 pacientes por millón de habitantes por año (ppmh), las tasas más elevadas están en EUA con 256 ppmh en caucásicos, y hasta 986 ppmh en afroamericanos. La prevalencia también tiene amplias variaciones, desde 700 ppmh en promedio en países europeos, hasta 1 400 ppmh en EUA, en donde la tasa más alta está entre los afroamericanos, con más de 4 400 ppmh.^{1,2} El crecimiento anual de estas tasas es de aproximadamente 5%.

Hay varias razones que ayudan a entender las tendencias epidemiológicas de ERCT. En principio debe considerarse el mejor acceso a los sistemas de salud y el diagnóstico más oportuno, lo que contribuye a diagnosticar más pacientes aunque no necesariamente esto signifique aumento de la enfermedad. Otro factor es el envejecimiento de la población, y en consecuencia mayor daño renal por enve-

jecimiento y mayor tiempo de exposición a enfermedades crónicas y sus tratamientos que pueden afectar la función renal. El factor individual que probablemente tiene el mayor impacto en la epidemiología de la ERCT es la diabetes mellitus, que es a su vez un problema creciente en el cual tiene gran relevancia el estilo de vida occidental actual, caracterizado por sedentarismo e ingesta exagerada de calorías.¹

La ERCT exige de los sistemas de salud una gran cantidad de recursos humanos, tecnológicos y económicos. Se ha calculado que el costo anual total del tratamiento de pacientes con ERCT en EUA es de 28 000 millones de USD. En Europa el gasto en ERCT, considerando solamente el costo directo de la diálisis, es de 2% del gasto total en salud. Aunque el gasto puede no ser sorprendente en términos globales, es necesario considerar que se aplica a 0.1% de la población, esto significa que el costo por paciente con ERCT es 20 veces superior al gasto promedio en salud por habitante.^{1,3,4}

Insuficiencia renal crónica y diabetes mellitus en México

En México no se cuenta con un registro nacional de pacientes renales. En consecuencia, la información epidemiológica deriva de un registro regional en Jalisco y de encuestas nacionales y regionales. De acuerdo al registro regional de Jalisco y de informes específicos del estado de Morelos, la incidencia de pacientes con ERCT está entre 400 y 550 ppmh y la prevalencia entre 900 y 100 ppmh. De acuerdo con datos de la misma fuente, la causa más frecuente de ERCT es la diabetes mellitus, con porcentajes entre 54.6 y 59.8 de los pacientes que reciben alguna modalidad de tratamiento de reemplazo de la función renal, es decir, diálisis peritoneal (DP) o hemodiálisis (HD), que son las más frecuentes en el medio.³

Los datos obtenidos a través de registro son susceptibles de subestimar la magnitud de los indicadores epidemiológicos, puesto que se refieren solamente a los pacientes diagnosticados y en tratamiento. Las encuestas son el complemento necesario para entender las tendencias y aproximarse a los valores reales de los indicadores. Con base en un estudio realizado en la ciudad de Morelia se ha calculado que las tasas de prevalencia de las diferentes etapas de ERC en México son similares a las encontradas en EUA.⁵

Sorprendentemente, la mayoría de los pacientes no conocían la presencia de la enfermedad, y más sorprendente aún fue que tampoco sabían que eran diabéticos o hipertensos.⁵ Estos datos se muestran en el cuadro 22-1. Datos derivados de la Encuesta nacional de salud 2000 mostraron que cerca de 10% de la población tuvo proteinuria, es decir, mostró un dato significativo de daño renal.⁶ Los datos de los dos estudios mencionados se complementan, y muestran que la prevalencia de enfermedad renal en México es similar a la de EUA y está entre las más elevadas del mundo.

Cuadro 22–1. Porcentajes de la población en los diferentes estadios de función renal

Ccr (mL/min/1.73 m ² BSA)	México (%)	K/DOQI (%) ^a
≥ 90	62.5	64.3
60 a 89	29.0	31.2
30 a 59	8.1	4.2
15 a 29	0.3	0.2
≤ 15	0.1	0.2

Datos adaptados de la referencia 5.

Insuficiencia renal crónica y diabetes mellitus en el IMSS

El Instituto Mexicano del Seguro Social es la institución de seguridad social más importante de México y de América Latina. Es responsable de la atención integral de salud de aproximadamente 50 millones de mexicanos, lo que significa más de 40% de la población nacional. Es importante señalar que el número de pacientes con ERCT que se atienden actualmente en la institución se ha calculado es de 50 mil. Debido a la magnitud de la población atendida, las conductas y estrategias adoptadas por el IMSS en el tratamiento de la ERCT son las que marcan la pauta en el ámbito nacional.^{7,8}

El costo de la atención de los pacientes con ERCT en el IMSS está entre las más elevadas en México para una enfermedad en particular. Datos presentados en el más reciente informe de la institución muestra que el gasto calculado para 2010 es de más de 6 000 millones de pesos. Considerando el número de pacientes atendidos, el costo de ERCT/paciente excede ampliamente al costo en general de la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, el VIH/SIDA y del cáncer cervicouterino. Las proyecciones conservadoras de riesgo muestran que el gasto por ERCT crecerá en 15 veces para el año 2050, lo cual excede al crecimiento esperado para otras enfermedades.⁹

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL (ERCT)

Modalidades terapéuticas

El tratamiento de la ERCT o tratamiento de reemplazo de la función renal incluye el trasplante renal, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Diferentes estudios acerca de la calidad de vida y los costos de cada una de estas modalidades señalan

que el trasplante ofrece las mayores ventajas. Sin embargo, hay indicaciones y contraindicaciones específicas para cada una de las terapias.¹⁰

El trasplante renal, ya sea de donador cadavérico o de donador vivo relacionado, tiene ventajas médicas importantes y permite una mejor y más completa rehabilitación del paciente. A pesar de sus ventajas, en el medio la disponibilidad es aún limitada. Una desventaja importante es la poca disponibilidad de donadores cadavéricos, lo que ha obligado al empleo más frecuente de los donadores vivos relacionados. Si bien esto no es en sí mismo un inconveniente, cuando se toma en cuenta que aproximadamente en 40% de los casos no existe el diagnóstico de la enfermedad que originó la ERCT y que en un familiar cercano también pudiera manifestarse una enfermedad renal de agregación familiar, la selección de un donador relacionado exige una investigación más profunda y exhaustiva, y por lo mismo más costosa y lenta. Por otra parte, también es importante señalar que a pesar de los avances en la inmunosupresión, el rechazo crónico y otras complicaciones no han permitido garantizar sobrevidas promedio de los injertos mayores a 10 años.^{11,12}

La hemodiálisis (HD) es la terapia de diálisis más empleada en el mundo. Tiene actualmente dos variantes: la HD en centro y la HD en casa. Con mucho, la variante más empleada es la HD en centro. Esta requiere instalaciones costosas y sofisticadas, sistemas de procesamiento de agua y personal calificado para su aplicación. Los avances tecnológicos han permitido el diseño de máquinas compactas y eficientes para el crecimiento de la HD en casa. Sin embargo, los costos, la disponibilidad de sistemas de monitoreo a distancia y de personal adecuado para la asistencia de los pacientes son inconvenientes importantes. La HD requiere de accesos vasculares eficientes. Si bien las fistulas arteriovenosas son el acceso de elección, en la práctica un número importante de pacientes se maneja con catéteres, lo cual incrementa el costo del tratamiento y llega a significar hasta 25% del costo total de la terapia por las complicaciones de manejo del acceso.^{11,12}

La diálisis peritoneal apareció como una opción terapéutica para pacientes con ERCT en el decenio de 1970. A partir de entonces el número de pacientes se ha incrementado, pero su aplicación permanece en porcentajes muy por debajo de la HD. Su ventaja más importante reside en la autonomía del paciente, puesto que se trata de una terapia en domicilio, lo que permite al paciente libertad para su reincorporación a actividades laborales y sociales, y esto repercute en una mejor calidad de vida. Económicamente también tiene ventajas, por requerir menos infraestructura física y de personal de salud. La desventaja principal radica en que después de cinco años la funcionalidad del peritoneo como membrana de diálisis es limitada. Otro problema importante es el riesgo de peritonitis, que cuando es repetida o cuando es causada por bacterias Gram negativas o por hongos, puede ser causa de falla definitiva de la técnica. El control de sodio y agua, y en consecuencia del volumen extracelular, y de la hipertensión y la enfermedad cardiovas-

cular puede ser difícil en pacientes con peritoneos muy permeables, también llamados transportadores altos, de acuerdo a la prueba de equilibrio peritoneal (PET). En estos pacientes el gradiente osmótico generado por el contenido de glucosa de las soluciones de diálisis puede perderse con rapidez, dificultando la ultrafiltración y la remoción de sodio y agua. Una alternativa para los pacientes en esta situación es el empleo de máquinas cicladoras, que permiten recambios de soluciones en tiempos breves para evitar la pérdida del gradiente osmótico. Esta variante, conocida como DP automatizada, da al paciente ventajas adicionales, como son: mayor autonomía, puesto que los recambios se hacen de manera automática durante las horas de sueño, y disminución del riesgo de peritonitis, ya que se hacen menos cambios de bolsas.¹³

Selección de la modalidad terapéutica

De acuerdo con las recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionalmente aceptadas, el paciente con ERC debe ser adecuadamente vigilado e informado para que al llegar a la etapa de ERCT se encuentre en las mejores condiciones de enfrentar el trasplante renal o alguno de los procedimientos de diálisis.

Idealmente todo paciente con ERC debe ser atendido por un equipo liderado por un nefrólogo e incluir personal de enfermería adecuadamente capacitado, nutriólogos, trabajadores sociales, sicólogo y especialistas relacionados con las complicaciones más frecuentes. El equipo de salud debe informar al paciente las opciones terapéuticas y los resultados clínicos que se esperan, y permitir al paciente y a su familia tomar la decisión de acuerdo a su estilo de vida, su educación y condiciones socioeconómicas.¹⁴

En la práctica la selección de la modalidad de diálisis se ve influenciada por una gran cantidad de factores médicos y no médicos. Los más importantes son:

Resultados clínicos

Existe una gran controversia acerca de la superioridad de una modalidad de diálisis sobre otra. La mayor parte de la información procede de estudios de no intervención, por lo tanto de evidencias “blandas”. Algunos estudios dan ventaja a HD, otros a DP, o no han encontrado diferencias. En las comparaciones más rigurosas se señalan ventajas en sobrevida y calidad de vida a favor de DP sobre HD en los primeros cinco años de la terapia. La HD ha mostrado ventajas en sobrevida en periodos mayores a cinco años de tratamiento. Sin embargo, esta ventaja parece radicar en un grupo específico integrado por mujeres diabéticas con edades superiores a 65 años. Estas diferencias parecen estar relacionadas con la comorbilidad asociada a la diabetes, al control metabólico menos eficiente debido

a la exposición y absorción de glucosa de las soluciones de diálisis, y a cierto grado de inequidad de género. Debe señalarse que estudios más recientes no avalan esta diferencia, probablemente por la disponibilidad actual de soluciones de diálisis con bajo contenido de glucosa.¹⁵

Factores económicos

La proporción HD/DP está fuertemente influenciada por factores económicos. El más importante es la forma en que se paga el servicio de diálisis. En un análisis de los factores macroeconómicos involucrados se señaló cómo en economías de mercado con amplia competencia el balance de utilización es a favor de la hemodiálisis. En cambio, en economías en donde el Estado se hace cargo del total de gastos por ERCT en un ambiente de sistemas de salud dependientes del Estado, el balance es a favor de la DP. Esto es evidente para la utilización mayoritaria de HD en EUA, cuando se compara con el empleo más frecuente de DP en el Reino Unido y Canadá. En el análisis a escala de unidades y proveedores de servicios de HD independientes, es claro que al costear la HD como un servicio hospitalario o dependiente de una unidad de atención médica en donde se atiende al paciente tres veces por semana, además de las visitas médicas de control, el ingreso económico es mayor para el médico y el proveedor, puesto que al paciente en DP se le vigila en lapsos más prolongados.¹⁶ El costo total de HD es en general superior al de la DP, y este hecho ha motivado a incentivar el empleo de DP. Por otra parte, los costos elevados de HD han llevado a reconsiderar la forma de pago, y generar éste no por evento sino por desempeño, esto es, introduciendo en el costo un bono determinado por la comorbilidad del paciente atendido y por los resultados clínicos de los proveedores del servicio. Los resultados de esta tendencia son aún motivo de intensos debates.^{17,18}

En México estos factores son menos relevantes. Debido a la estructura de nuestros sistemas de salud, el ingreso económico del personal de salud no se tasa por el número de pacientes atendidos, y tampoco se han introducido bonos por calidad y desempeño, por lo tanto las preferencias de una modalidad sobre otra dependen más de la disponibilidad de recursos institucionales en forma global o regional. Si bien no existe un análisis objetivo de las razones por las que la DP se aplica en México en más de 70% de los casos, se ha señalado al número reducido de nefrólogos y enfermeras especializadas y a la poca disponibilidad física de unidades de HD como los motivos fundamentales.^{7,8}

Factores relacionados con el paciente y el equipo de salud

En diversos estudios en que se analizan las preferencias del paciente y la influencia del equipo de salud se ha encontrado que en los pacientes en edad productiva

o que están involucrados en las decisiones terapéuticas las preferencias se inclinan hacia la DP. Las razones parecen relacionadas con la mayor autonomía del paciente en DP, comparado con el de HD. Los pacientes que estudian o quienes están laboralmente activos se inclinan más por la DP, porque ésta no requiere la asistencia tres veces por semana a la unidad de HD. El contar con acceso a la DP automatizada les confiere mayor independencia, puesto que la conexión/desconexión se realiza solamente una vez en 24 h. Por las mismas razones, esta modalidad se prefiere también sobre la HD en el caso de pacientes con domicilios lejanos a los hospitales.¹⁹

Selección de la modalidad terapéutica en pacientes diabéticos

Además de los aspectos generales relacionados con la selección de la modalidad de tratamientos expresados en los párrafos previos, es necesario enfatizar los que afectan directa e indirectamente al paciente diabético. Estos se pueden resumir en la comorbilidad, el control metabólico y el apoyo familiar.²⁰⁻²²

Indiscutiblemente la supervivencia, el número y el tiempo de hospitalizaciones y el costo de los tratamientos muestran datos adversos al paciente diabético, comparado con el no diabético. Es importante señalar que estas desventajas se reproducen en cualquier modalidad de diálisis. Sin embargo, algunos aspectos de la comorbilidad pueden influir en la selección del tratamiento con diálisis.

La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de complicaciones y muerte en los pacientes con ERCT en general, pero es más importante aún en diabéticos. La enfermedad isquémica, la insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial son más frecuentes y graves en el paciente diabético, y todas se derivan del mayor daño vascular. En general se prefiere la DP sobre la HD para los pacientes con mayor daño vascular. Esta opinión se basa en que los cambios hemodinámicos asociados a la reducción sustancial del volumen extracelular y la presión arterial son más drásticos en HD, y tienen mayor efecto negativo en la perfusión del miocardio en forma aguda y en la remodelación a largo plazo. Los cambios bruscos de perfusión también predisponen a mayor frecuencia de arritmias y precipitación de angina en pacientes con ateromas coronarios.

El control metabólico es más fácil en pacientes en HD, lo cual es fácilmente comprensible si se considera que la exposición a glucosa es permanente con el empleo de las soluciones convencionales de DP. Este aspecto es importante en pacientes diabéticos de difícil control metabólico, en quienes la HD sería la elección. La introducción de soluciones de DP libres de glucosa y la disponibilidad de insulinas más efectivas pueden revertir esta desventaja (ver párrafos siguientes).

El apoyo familiar tiene un significado especial en el tratamiento del paciente diabético con ERCT. En el medio el caso más frecuente es el del paciente con diabetes tipo 2, esto es, pacientes mayores a 65 años de edad, debilitados, desnutridos, dependientes para su manutención y para realizar sus actividades cotidianas, entre otras cosas por la retinopatía diabética. Estos pacientes requieren asistencia de terceros tanto para acudir a las unidades de HD como para realizar la conexión/desconexión si se encuentran en DP. La decisión de la modalidad de diálisis en muchos casos depende de las características y la dinámica del núcleo familiar.^{23,24}

DÍÁLISIS PERITONEAL EN PACIENTES DIABÉTICOS

Histología y características funcionales del peritoneo

En varios estudios se han encontrado cambios histológicos importantes en biopsias de peritoneo de pacientes en DP. Los cambios más significativos son: pérdida del mesotelio, fibrosis y neoangiogénesis, todos asociados con lo que se conoce como transdiferenciación mesotelio–mesenquimal. En este fenómeno progresivo la célula mesotelial pierde su polaridad, se desprende y migra hacia capas tisulares más profundas, con pérdida de sus características de mesotelio y adquiriendo las de miofibroblasto para producir proliferación de la matriz extracelular e induciendo neoangiogénesis.^{25,26} El factor transformante del crecimiento beta (TGF- β) parece tener un papel central en este proceso. La expresión peritoneal de TGF- β puede a su vez ser inducida por las soluciones de diálisis, ya sea por el efecto directo de las altas concentraciones de glucosa o por la presencia de productos de degradación de la misma originados durante su fabricación. La síntesis de TGF- β también se estimula por la presencia de bacterias u hongos durante los episodios de peritonitis.^{27,28}

La trascendencia funcional de los cambios mencionados no se conoce en detalle. En modelos experimentales los cambios histológicos inducidos por productos tardíos de glucosilación se han relacionado con aumento en la permeabilidad del peritoneo. La inflamación local con vasodilatación secundaria y la proliferación vascular parecen ser el vínculo entre las alteraciones anatómicas y las funcionales.^{28–30}

La traducción clínica de estas observaciones es compleja. Por una parte, no en todos los estudios se ha encontrado relación entre la permeabilidad peritoneal evaluada por PET y los cambios histológicos y bioquímicos en biopsias de peritoneo. El diseño de los estudios no ha sido el ideal, ya que las biopsias se realizaron cuando ya se había detectado hipopermeabilidad de la membrana o que la falla de ultrafiltración era evidente (figura 22–1).

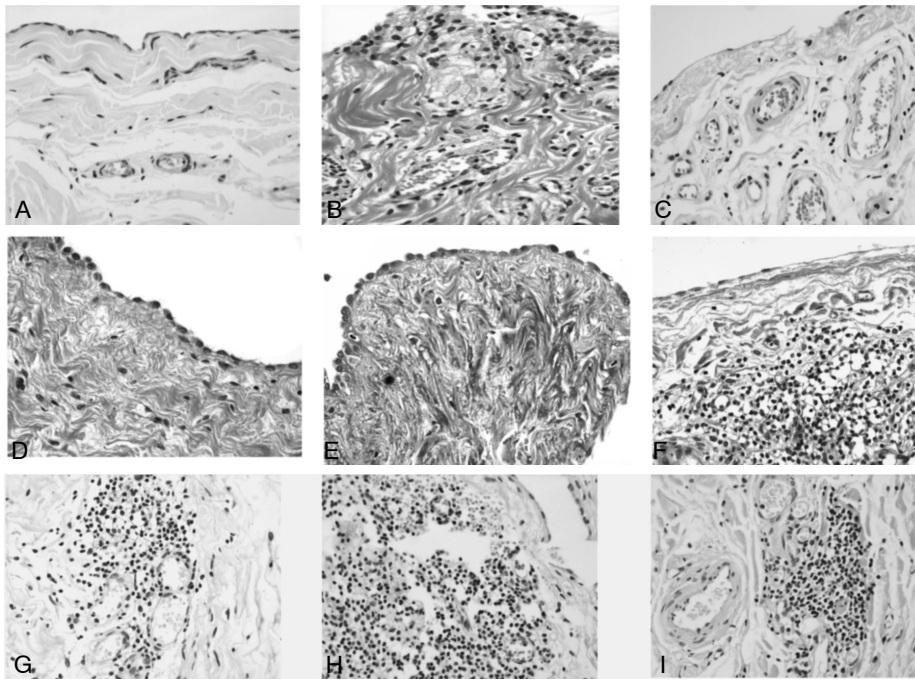


Figura 22–1. Biopsias de peritoneo parietal (x 200) teñidas con hematoxilina–eosina (A, B, C) y tricrómica de Masson (D, E, F). En los pacientes no urémicos, no diabéticos, las células mesoteliales aparecen como monocapa sin alteraciones en el estroma (a, D). En pacientes urémicos no diabéticos, el mesotelio está preservado pero aparece hiperplásico y reactivo, con incremento en el número de vasos (B, E). El peritoneo de pacientes urémicos diabéticos tiene interrupciones en el mesotelio, esclerosis vascular y células inflamatorias perivasculares (C, F). Las últimas imágenes (x 400) G, H e I teñidas con hematoxilina–eosina son de pacientes diabéticos con infiltrados de células inflamatorias perivasculares.

Es importante señalar que los cambios histológicos del peritoneo no se pueden atribuir solamente a la DP. Existen evidencias de que la pérdida de continuidad de la superficie mesotelial, el engrosamiento de la membrana submesotelial, así como la esclerosis e hiperplasia de la pared vascular son aparentes antes del inicio de la DP.³¹

Estos cambios parecen deberse a un efecto inespecífico del ambiente urémico, pero la fisiopatología precisa no se conoce. Se ha demostrado que la diabetes incrementa la magnitud de estos cambios (figura 22–2).

En un estudio realizado en pacientes mexicanos se encontró que cambios como los descritos ya estaban presentes en biopsias de peritoneo tomadas al momento de la inserción del catéter. Se encontró además la presencia de infiltrados

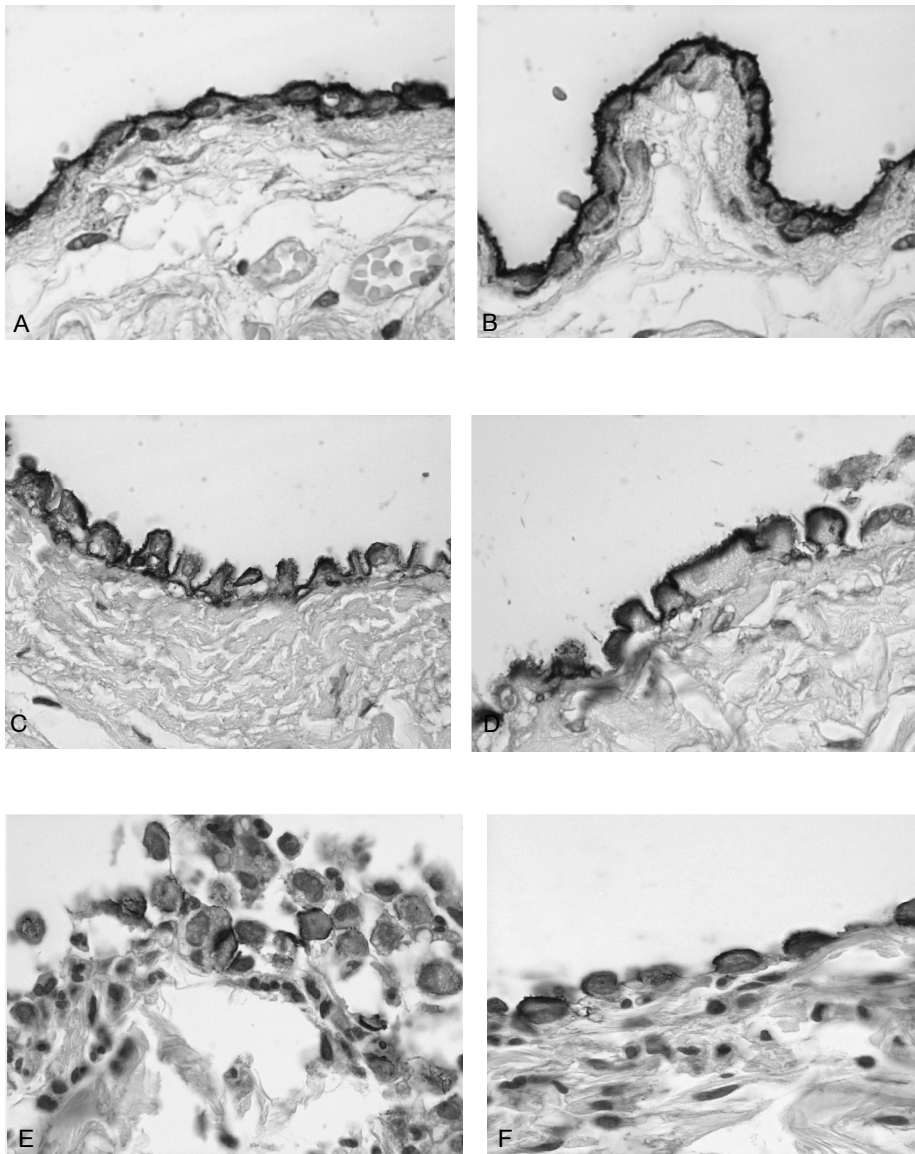


Figura 22–2. Inmunotinciones con HBME–1 (anticuerpo antimesorio) de mesotelio de peritoneo parietal (x 100). Las células del mesotelio de pacientes no urémicos no diabéticos están organizadas en una línea continua y sin alteraciones (**A, B**). El mesotelio de pacientes urémicos no diabéticos muestran cambios reactivos y núcleos irregulares. Los microvellos están preservados, aunque son de menor longitud (**C, D**). El mesotelio de pacientes urémicos diabéticos muestran interrupción de la superficie e invasión masiva de granulocitos y macrófagos. Las células muestran cambios reactivos y vacuolización del citoplasma (**E, F**).

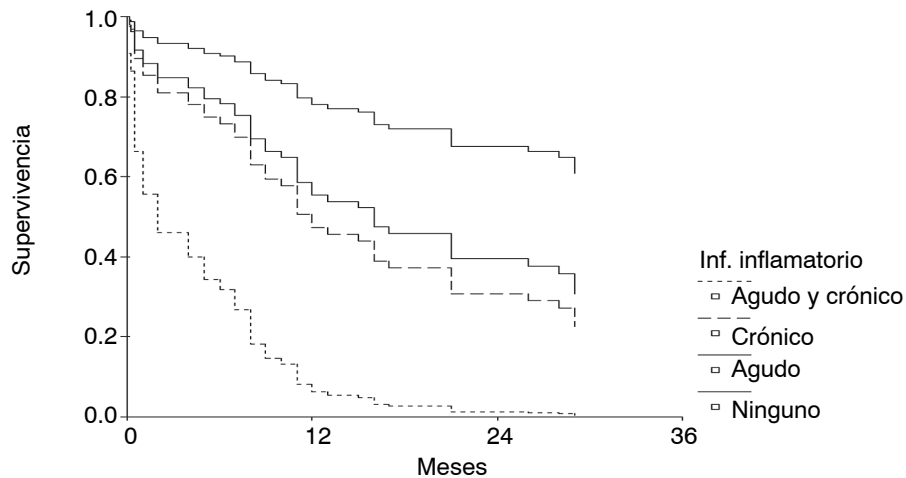


Figura 22-3. Tabla de supervivencia. Los pacientes con infiltrado crónico tienen supervivencias menores que quienes tienen sólo infiltrado inflamatorio agudo o no lo tienen.

inflamatorios agudos y crónicos. La magnitud de los cambios estructurales y los infiltrados inflamatorios fueron más importantes en los pacientes diabéticos. A diferencia de otros estudios, este grupo de pacientes sí pudo vigilarse por un periodo suficientemente prolongado para evaluar el efecto de las alteraciones anatómicas en la supervivencia de los pacientes. Se encontró que los cambios histológicos estuvieron asociados con mayor grado de hipoalbuminemia, un marcador de desnutrición/inflamación, así como con mayor mortalidad. La presencia de infiltrados inflamatorios crónicos fue la lesión asociada a mayor riesgo de muerte³² (figuras 22-3).

Si bien la presencia de infiltrados inflamatorios en el peritoneo y su repercusión clínica no habían sido analizadas, tampoco son inesperadas. Se han publicado varios estudios acerca de la presencia de productos bacterianos en la sangre de pacientes con ERCT en HD o en DP, y se ha señalado la traslación de bacterias o sus productos a través de la pared intestinal como una de las causas de inflamación crónica en pacientes renales.³³ El manejo inadecuado de líquidos y el edema secundario de la pared parecen estar relacionados con el aumento de la permeabilidad intestinal.

En el paciente diabético existen otros factores que pueden favorecer este fenómeno. La hiperglucemia y control metabólico inadecuado, la neuropatía visceral con motilidad intestinal disminuida, además de una respuesta inmunitaria insuficiente pueden ser causa de sobrecrecimiento de la flora intestinal y explicar la presencia de los infiltrados inflamatorios y su efecto en la mayor mortalidad de los pacientes diabéticos en DP.

Control metabólico

La resistencia a la insulina aparece en una etapa relativamente temprana de la ERC en pacientes no diabéticos, y en los diabéticos se incrementa el riesgo de hiperglucemia. El descontrol metabólico también incluye la hipoglucemia. Entre los factores de riesgo para ésta se mencionan la gluconeogénesis renal suprimida y la disminución en la depuración renal de insulina, así como el uso de hipoglucemiantes.³⁴ Esto resulta de gran importancia en sujetos mayores de 70 años de edad, en quienes se ha reportado que la hipoglucemia ocurre con mayor frecuencia que en otros sujetos con falla renal en estadios avanzados.³⁵

Se ha señalado repetidamente que la exposición crónica a la absorción peritoneal de la glucosa que contienen las soluciones de DP son causa de complicaciones metabólicas importantes, más aún en pacientes con peritoneos excesivamente permeables, en quienes se requieren soluciones de concentraciones de glucosa todavía más elevadas para mantener por tiempos adecuados el gradiente osmótico necesario para lograr la remoción suficiente de sodio y agua.

Entre las complicaciones más frecuentes en pacientes no diabéticos se mencionan: aumento de peso y de la grasa visceral, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, pérdida del apetito y desnutrición proteica. En el paciente diabético estos cambios adquieren mayor relevancia y se magnifican la hiperglucemia y sus complicaciones. La alternativa para evitar las desventajas de la DP en estos casos es el empleo de soluciones libres de glucosa. Aunque existen soluciones con aminoácidos o con otros agentes osmóticos, en el medio las soluciones que tienen icodextrina como agente osmótico son las únicas que se encuentran disponibles.^{36,37}

La icodextrina es un polímero de glucosa con veinte residuos en promedio, que se introdujo en Europa como agente coloidosmótico en las soluciones de DP desde la década pasada.³⁸ A pesar de sus características fisicoquímicas que permiten una mayor eficiencia en el manejo de ultrafiltración y de su ventaja como ahorrador de glucosa, su utilidad no había sido demostrada en pacientes diabéticos. En un estudio realizado en Japón se encontró reducción de hemoglobina glucosilada, colesterol y triglicéridos en pacientes diabéticos en DP que utilizaron soluciones con icodextrina.³⁹

En un ensayo clínico aleatorizado realizado en pacientes mexicanos diabéticos en DP, se pudo demostrar que el empleo de soluciones con icodextrina permitió reducir significativamente la exposición y la absorción peritoneal de glucosa, menor requerimiento de insulina, y un mejor control metabólico evaluado con los niveles de hemoglobina glucosilada y triglicéridos. También se pudo observar reducción en algunas complicaciones, como el pie diabético. En las figuras 22-4 y 22-5 se muestran los cambios encontrados.⁴⁰

Además del empleo de soluciones sin glucosa, entre las estrategias para mejorar el control metabólico del paciente diabético en DP están la restricción de la

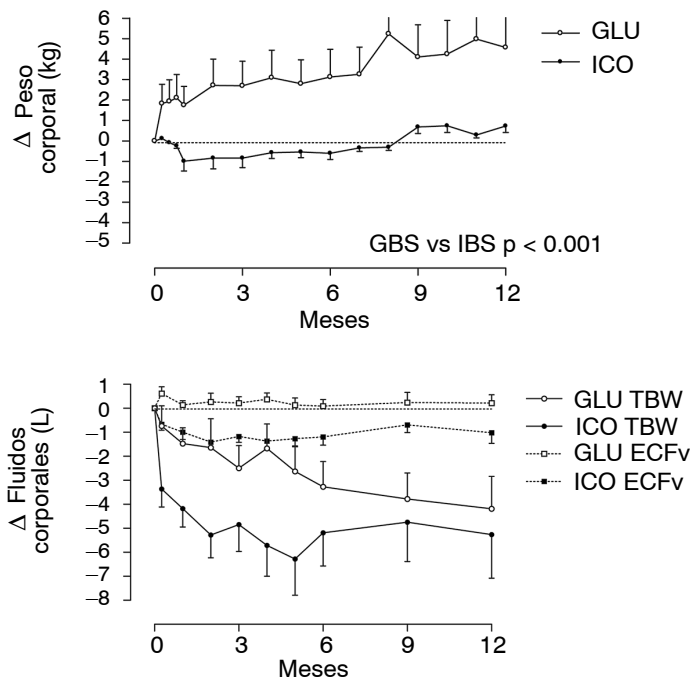


Figura 22-4. Cambios en el peso (A) y compartimentos líquidos (B) en pacientes tratados con soluciones convencionales (glucosa) o con icodextrina.

ingesta calórica y el empleo de insulina. En cuanto a la dieta, es importante enfatizar el papel del nutriólogo en el manejo del paciente. La vigilancia frecuente y la adecuación de la dieta con base en las preferencias y el estilo de vida del paciente son los puntos primordiales.

Aunque los pacientes diabéticos con falla renal crónica experimentan una reducción en sus requerimientos de insulina conforme la falla renal progresa, al iniciar el tratamiento con diálisis peritoneal sus requerimientos de insulina vuelven a aumentar debido a la absorción de glucosa a partir de la solución de dializado. Por esta razón es importante conocer los detalles de la administración de insulina.

La vía de administración preferida es la intraperitoneal. Existen muchas similitudes entre la cinética de absorción de la insulina administrada intraperitonealmente y la secreción normal de insulina a partir de los islotes pancreáticos. En condiciones fisiológicas la insulina secretada es llevada por la vena porta, y a su paso por el hígado se elimina 50 a 60% de la insulina secretada. La insulina intraperitoneal se absorbe por difusión a través del peritoneo visceral hacia la circulación portal y sigue un ciclo más cercano a lo normal. Diversos estudios han concluido que la insulina intraperitoneal resultó en una absorción y distribución más

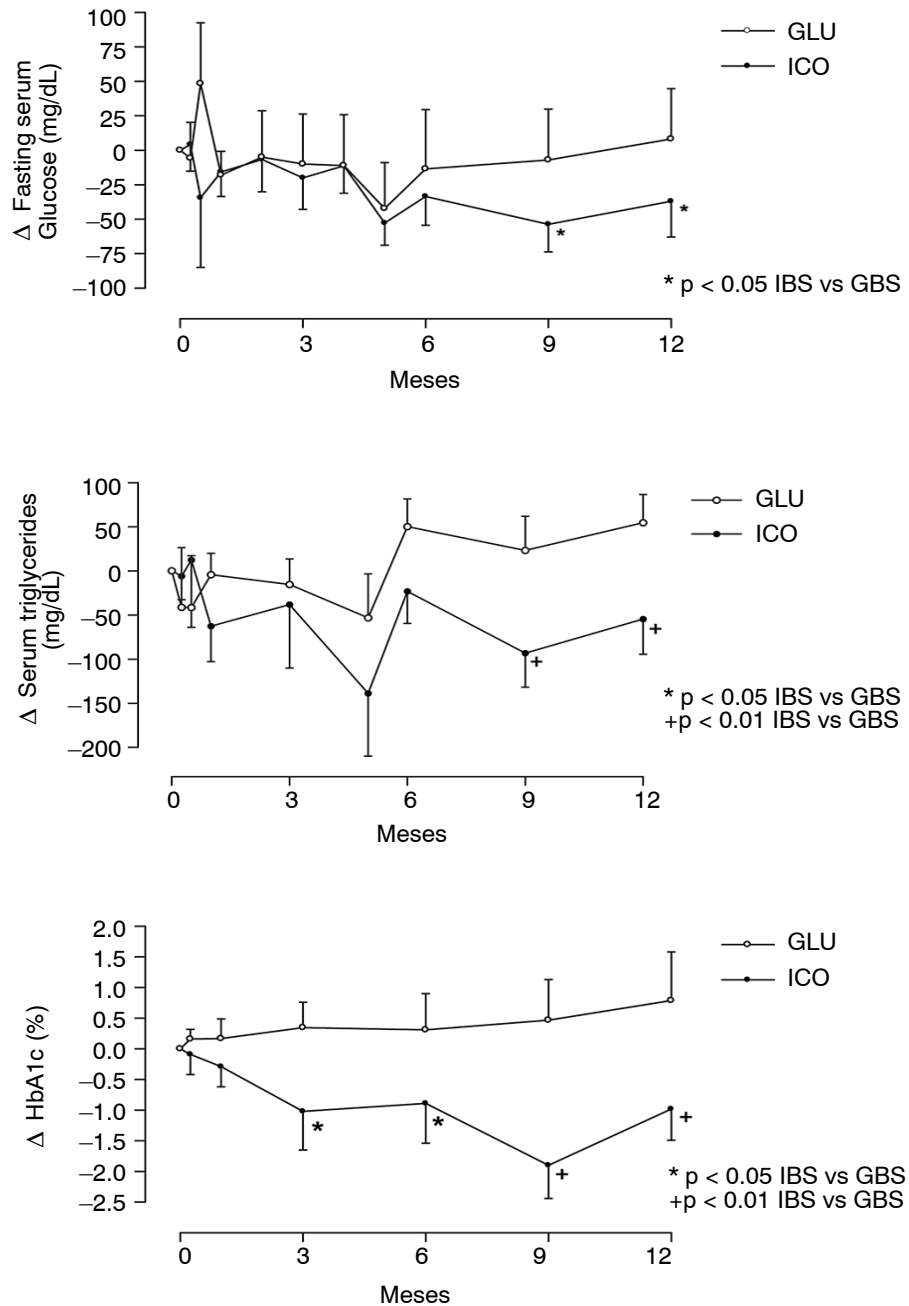


Figura 22-5. Cambios en la glucosa sérica en ayuno (A), triglicéridos (B) y hemoglobina glucosilada en pacientes tratados con soluciones convencionales (glucosa) o con icodextrina.

fisiológica en los pacientes diabéticos insulino dependientes. Asimismo, se ha observado una frecuencia menor de episodios de hipoglucemia con la administración de insulina intraperitoneal, en comparación con su administración subcutánea.⁴¹

En un estudio sobre la farmacocinética del transporte transperitoneal de insulina⁴² se encontró que tanto el volumen de líquido de DP como la osmolaridad disminuyen la tasa de transporte, aunque no la biodisponibilidad. Al parecer existe una importante eliminación de insulina por el mecanismo del primer paso durante la absorción, a partir de la cavidad peritoneal.

La insulina administrada en la cavidad peritoneal seca es más efectiva, debido a que si se coloca en conjunto con el líquido de diálisis ésta disminuye su absorción por efecto de la dilución y también por su adsorción en la superficie plástica del sistema de diálisis. Este efecto puede ser tan pronunciado que haga poco factible el uso de insulina en términos de costo. En un estudio para evaluar la absorción peritoneal de insulina y la adsorción de la insulina al sistema plástico de DP se agregó insulina al dializado, y se determinó que $14 \pm 5\%$ de la insulina fue adsorbida en el sistema de distribución del líquido de diálisis. Sin embargo, hubo una variación marcada en la absorción peritoneal, que fue de $38\% \pm 14\%$, con un rango que abarcó desde 17 hasta 66%. Encontraron asimismo que las variaciones en la permeabilidad del peritoneo no explican la alteración en la absorción peritoneal de insulina.^{43,44}

No se han encontrado diferencias importantes en la adsorción de la insulina entre los distintos tipos de plástico usados en la fabricación de bolsas y conectores.⁴⁵ Cuando se compararon PVC (estándar) o material Clear-Flex en todas las concentraciones de insulina estudiadas, se encontró que durante las primeras tres horas no disminuye la disponibilidad de insulina en más de 10%, aunque con el tiempo disminuye ligeramente la recuperación de insulina, sobre todo en concentraciones menores a 4 UI/L.

La dosis debe adecuarse al aporte de glucosa en el líquido de DP. En un estudio realizado en pacientes diabéticos que recibían intercambio estándar de 6 L al día se encontró necesario un incremento mínimo en el requerimiento de insulina al iniciar la diálisis peritoneal, pero este requerimiento aumenta de manera importante cuando se realizan recambios con soluciones hipertónicas.⁴⁶ El aumento en el requerimiento de insulina es de aproximadamente 7.5 unidades por día por cada recambio extra de 2 L con solución de glucosa al 2.5%.

La administración intraperitoneal de insulina debe vigilarse cuidadosamente, puesto que no está exenta de riesgo.⁴⁷ En un análisis de 16 pacientes diabéticos tratados con DPCA se encontró acumulación focal de grasa en el hígado, como esteatosis subcapsular, y una cantidad periportal menos importante en siete de ocho pacientes que recibían insulina intraperitoneal, pero en ninguno de los ocho pacientes a quienes se administraba la insulina vía subcutánea. El máximo grosor

de la esteatosis subcapsular se correlacionó directamente con la tasa de transporte peritoneal e inversamente con la proteína C reactiva. El área de las lesiones se correlacionó de manera directa con el peso corporal, y de manera indirecta con el Kt/V semanal de urea.

Complicaciones cardiovasculares

La diabetes es en sí misma el factor individual de riesgo más importante para las enfermedades cardiovasculares en pacientes no renales. Las complicaciones metabólicas más frecuentes de la diabetes y del síndrome metabólico, como la hipertensión, la hiperlipidemia y el sobrepeso/obesidad, también figuran como el sustrato de mayor riesgo para enfermedad cardiovascular. Por otra parte, las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en los pacientes con ERCT, el riesgo es hasta 30 veces más alto que en la población general, y cuando coinciden ERCT y diabetes el riesgo es aún mayor.⁴⁸

Se ha considerado que la DP tiene mayores desventajas para lograr el control adecuado de líquido extracelular, cuando se le compara con la HD; esto se debe a sus limitaciones para la remoción eficiente de sodio y agua, y esta desventaja parece incrementarse con el tiempo. La expansión del volumen extracelular ha recibido renovado interés por su relación con hipertensión arterial, con el crecimiento ventricular izquierdo y con mayor mortalidad. La conexión entre expansión extracelular y mortalidad cardiovascular no se ha establecido con precisión, aunque la inflamación parece ser el mecanismo subyacente, como se mencionó en párrafos previos.⁴⁹⁻⁵¹

El control metabólico y el control del volumen extracelular están íntimamente ligados en el paciente diabético en DP. El patrón de alta permeabilidad peritoneal es más frecuente entre los pacientes diabéticos que entre los no diabéticos. Esta particularidad crea un importante dilema terapéutico, primero, porque el evitar la exposición a la glucosa de las soluciones de DP y evitar su absorción se previenen el daño peritoneal y el descontrol metabólico; segundo, porque desafortunadamente al tratarse de un peritoneo de alta permeabilidad se requieren soluciones hipertónicas de glucosa para preservar el gradiente osmótico con el tiempo y la magnitud suficientes para obtener el volumen de ultrafiltración mínimo para mantener el balance de sodio y agua. Esto implica que en lugar de utilizar cuatro recambios al día de 2 L cada uno de soluciones con glucosa al 1.5%, se deben emplear uno o más con glucosa al 2.5% o al 4.25%. Es fácil comprender que el costo de mantener el control metabólico puede incluir más edema, más hipertensión y crecimiento del ventrículo izquierdo. En sentido inverso, el costo de controlar el volumen extracelular puede incluir más hiperglucemia, más hiperinsulinemia y otras muchas complicaciones metabólicas.

Las soluciones de DP libres de glucosa, particularmente las de icodextrina, permiten obtener un volumen de ultrafiltración adecuado para preservar el balance de sodio y agua, y al mismo tiempo reducir la exposición peritoneal a la glucosa y su absorción. El efecto en el control metabólico ya se expuso en los párrafos previos.

En un estudio reciente pudo analizarse el efecto de la icodextrina en el control de sodio y agua; los datos más importantes se exponen en las gráficas adjuntas.⁵² Uno de los resultados más notables fue la reducción tanto del agua corporal total como del volumen extracelular, ambos medidos por impedancia bioeléctrica multifrecuencia (figura 22–5). La reducción de los compartimientos líquidos fue seguida de cambios también significativos tanto en presión arterial medida en el consultorio como en el monitoreo de la presión arterial en periodos de 24 h.

Como era esperado, los cambios en volumen adicionados a los cambios en la presión arterial (figura 22–6) repercutieron favorablemente en otras variables de gran importancia biológica, como la remodelación cardiaca evaluada mediante los niveles séricos de la porción N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP). Se observó también reducción del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo.

Entre las numerosas complicaciones de la diabetes se encuentra la neuropatía visceral, la cual se expresa en el sistema cardiovascular mediante la reducción de la actividad simpática, que se traduce en hipotensión arterial ortostática. La caída de la actividad simpática se puede evaluar a través del análisis espectral de la

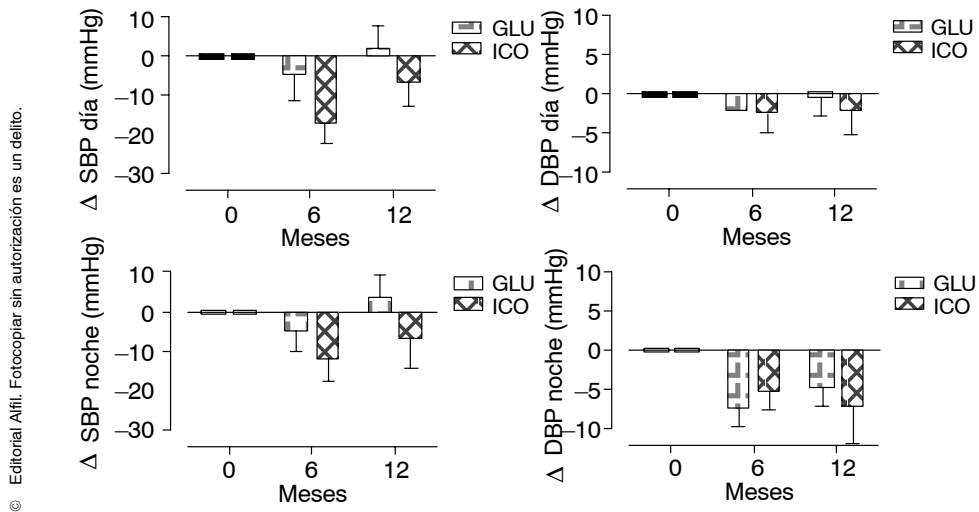


Figura 22–6. Cambios en la presión arterial medida con monitoreo ambulatorio de 24 h.

variabilidad r-r en el electrocardiograma de 24 h. En la gráfica anexa se muestra como después de 12 meses de tratamiento con soluciones con icodextrina se obtiene una modesta pero significativa mejoría en la actividad simpática de los pacientes diabéticos en DP, lo cual sugiere un efecto benéfico derivado probablemente de la combinación de un mejor control metabólico y del volumen extracelular. La búsqueda y análisis de nuevas alternativas en la formulación de soluciones de DP libres de glucosa ofrecen un panorama promisorio para los pacientes diabéticos, al permitirles las ventajas de la DP sin las desventajas de las soluciones convencionales actuales.

Infecciones

Se ha señalado que el paciente diabético puede tener mayor susceptibilidad a las infecciones, secundariamente a las alteraciones de la respuesta inmunitaria inducidas por el descontrol metabólico. Estas incluyen menor adherencia de los leucocitos, y menor capacidad quimiotáctica y fagocítica. También se ha señalado que la DP disminuye la migración de las células fagocíticas al peritoneo y que los productos avanzados de glucosilación interfieren con la fagocitosis en el peritoneo.⁵³⁻⁵⁶ A pesar de estos antecedentes, hay un número importante de publicaciones en las que se ha encontrado que la diabetes no incrementa el riesgo de peritonitis asociada a DP. En otros estudios que toman en cuenta que la diabetes es un factor de riesgo para peritonitis, se ha señalado que esta relación se da cuando se trata de gérmenes Gram negativos, y que probablemente intervienen en estos casos factores como el sobrecrecimiento de la flora intestinal y la hipomotilidad causados por la neuropatía diabética, además del factor de edema de la pared intestinal y sus consecuencia ya mencionadas.⁵⁷

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus es la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal en México. Si bien el tratamiento de los pacientes diabéticos con nefropatía terminal se puede abordar con opciones como la hemodiálisis y el trasplante renal, en el medio la diálisis peritoneal es la modalidad más utilizada. A pesar de las desventajas que pudiera tener la diálisis peritoneal convencional con soluciones con glucosa como agente osmótico en el control metabólico y de líquidos de los pacientes diabéticos, la selección adecuada y la educación del paciente y su familia acerca de la terapia permiten disminuir el impacto negativo. El empleo de soluciones libres de glucosa evita en gran medida los riesgos potenciales de la terapia.

REFERENCIAS

1. **El Nahas AM, Bello AK:** Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365:331–340.
2. 2010 USRD Annual Report. 2. *Incidence & prevalence of ESRD*. <http://www.usrds.org>
3. 2010 USRD Annual Report 12. *International comparisons*. <http://www.usrds.org>
4. **De Vecchi AF, Dratwa M, Wiedmann ME:** Healthcare systems and end-stage renal disease: an international review—costs and reimbursement of ESRD therapies. *N Engl J Med* 1999;14:31–41.
5. **Amato D, Álvarez AC, Castañeda LR, Rodríguez E, Ávila DM et al.:** Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int* 2005;68(Suppl 97):S11–S17.
6. **Rosas M, Attie F, Pastelin G, Lara A, Velázquez O et al.:** Prevalence of proteinuria in Mexico: a conjunctive consolidation approach with other cardiovascular risk factors: The Mexican Health Survey 2000. *Kidney Int* 2005;68 (Suppl 97):S112–S119.
7. **Pecoits FR, Hugo Abensur, Cueto Manzano AM, Domínguez J, Divino Filho JC et al.:** Overview of peritoneal dialysis in Latin America. *Perit Dial Int* 2007;27:316–321.
8. **Paniagua R, Ramos A, Fabian R, Lagunas J, Amato D:** Chronic kidney disease and dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2007;27:405–409.
9. *Informe al Ejecutivo Federal y al Congreso de la Unión sobre la situación financiera y los riesgos del Instituto Mexicano del Seguro Social 2009–2010*. <http://www.imss.gob.mx/instituto/informes/index.htm>.
10. **Wu AW, Fink NE, Marsh Manzi JV, Meyer KB, Finkelstein FO et al.:** Changes in quality of life during hemodialysis and peritoneal dialysis treatment: generic and disease specific measures. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:743–753.
11. **Magee CC, Chertow G, Milford EL:** Outcomes of renal transplantation. En: Johnson RJ, Feehally J (eds.): *Comprehensive clinical nephrology*. Chapter 92. 2ª ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 1145–1155.
12. **Schulman G, Himmelfarb J:** Hemodialysis. En: Brenner BM: *The kidney*. 7ª ed. Cap. 59. Philadelphia, Saunders, 2004:2563–2624.
13. **Fernández Ruiz E:** Evolución histórica de la diálisis peritoneal. En: Montenegro J, Correa Rotter R, Riella MC: *Tratado de diálisis peritoneal*. Barcelona, Elsevier España, 2009:1–15.
14. NKF KDOQI Guidelines: Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline_upHD_PD_VA/index.htm.
15. **Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ:** Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? *Kidney Int* 2006;70:S3–S11.
16. **Gokal R, Hörl W, Lameire N:** Healthcare systems. An international review. Introduction. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(Suppl 6):1.
17. **Andreoli SP, Brewer ED, Watkins S, Fivush B, Powe N, Shevchek J:** American Society of Pediatric Nephrology position paper on linking reimbursement to quality of care. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2263–2269.
18. **Himmelfarb J, Pereira BJ, Wesson DE, Smedberg PC, Henrich WL:** Payment for quality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3263–3269.
19. **Rubin HR, Fink NE, Plantinga LC, Sadler JH, Kliger AS:** Patient ratings of dialysis care with peritoneal dialysis vs. hemodialysis. *J Am Med Assoc* 2004;291:697–703.
20. **Giri M:** Choice of renal replacement therapy in patients with diabetic end stage renal disease. *Edna Erca J* 2004;30:138–142.

21. **Oliver MJ, Garg AX, Blake PG, Johnson JF, Verrelli M et al.:** Impact of contraindications, barriers to self-care and support on incident peritoneal dialysis utilization. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2737–2744.
22. **Mendelssohn DC, Mujais SK, Soroka SD, Brouillette J, Takano T et al.:** A prospective evaluation of renal replacement therapy modality eligibility. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:555–561.
23. **Wuerth DB, Finkelstein SH, Schwetz O, Carey H, Klinger AS:** Patients' descriptions of specific factors leading to modality selection of chronic peritoneal dialysis or hemodialysis. *Perit Dial Int* 2002;22:184–190.
24. **Marrón B, Martínez Ocaña JC, Salgueira M, Barril G, Lamas JM et al.,** Spanish Group for CKD: Analysis of patient flow into dialysis: role of education in choice of dialysis modality. *Perit Dial Int* 2005;25(Suppl 3):S56–S59.
25. **Aroeira LS, Aguilera A, Selgas R, Ramírez HM, Pérez Lozano ML et al.:** Mesenchymal conversion of mesothelial cells as a mechanism responsible for high solute transport rate in peritoneal dialysis: role of vascular endothelial growth factor. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:938–948.
26. **Offner FA, Feichtinger H, Stadlmann S, Obrist P, Marth C et al.:** Transforming growth factor- β synthesis by human peritoneal mesothelial cells. Induction by interleukin-1. *Am J Pathol* 1996;148:1679–1688.
27. **Border WA, Noble NA:** Transforming growth factor β in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:1286–1292.
28. **Flessner MF, Choi J, Vanpelt H, He Z, Credit K:** Correlating structure with solute and water transport in a chronic model of peritoneal inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F232–F240.
29. **Zareie M, De Vriese AS, Hekking LH, Ter Wee PM, Schalkwijk CG et al.:** Immunopathological changes in a uremic rat model for peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1350–1361.
30. **Rodrigues AS, Almeida M, Fonseca I, Martins M, Carvalho MJ et al.:** Peritoneal fast transport in incident peritoneal dialysis patients is not consistently associated with systemic inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:763–769.
31. **Williams JD, Craig KJ, Topley N, von Ruhland C, Fallon M et al.,** Peritoneal Biopsy Study Group: Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:470–479.
32. **Contreras Velázquez JC, Soto V, Jaramillo RY, Samaniego Ríos LI, Quiñones PV et al.:** Clinical outcomes and peritoneal histology in patients starting peritoneal dialysis are related to diabetic status, and serum albumin levels. *Kidney Int* 2008;73(Suppl 108):S34–S41.
33. **Zuckerman MJ, Buchwald D, Watts MT:** Intestinal permeability to ^{51}Cr -EDTA in patients on chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1994;68:408–409.
34. **Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG:** Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:865–879.
35. **Haneda M, Morikawa A:** Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:338–341.
36. **Burkart J:** Metabolic consequences of peritoneal dialysis. *Semin Dial* 2004;17:498–504.
37. **Heimbürger O:** Obesity on PD patients: causes and management. *Contrib Nephrol* 2003; 140:91–97.
38. **Mistry CD, Gokal R, Peers E,** The MIDAS Study Group: A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. *Kidney Int* 1994;46:496–503.

39. **Babazono T, Nakamoto H, Kasai K, Kuriyama S, Sugimoto T et al.**, Japanese Extraneal Collaborated Study Group: Effects of icodextrin on glycemic and lipid profiles in diabetic patients undergoing peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 2007;27:409–415.
40. **Paniagua R, Ventura MJ, Ávila Díaz M, Cisneros A, Vicenté Martínez M et al.**: Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high average transport diabetic patients. *Perit Dial Int* 2009;29:422–432.
41. **Bargman JM**: The impact of intraperitoneal glucose and insulin on the liver. *Peritoneal Dial Int* 1996;16(Suppl 1):S211–S213.
42. **Widerøe TE, Dahl KJ, Smeby LC, Balstad T, Cruischank FS et al.**: Pharmacokinetics of transperitoneal insulin transport. *Nephron* 1996;74:283–290.
43. **Quellhorst E**: Insulin therapy during peritoneal dialysis: pros and cons of various forms of administration. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S92–S96.
44. **Fine A, Parry D, Ariano R, Dent W**: Marked variation in peritoneal insulin absorption in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000;20:652–655.
45. **Voges M, Divino Filho JC, Faict D, Somers F, Vermeulen P**: Compatibility of insulin over 24 hours in standard and bicarbonate-based peritoneal dialysis solutions contained in bags made of different materials. *Perit Dial Int* 2006;26:498–502.
46. **Szeto CC, Chow KM, Leung CB, Kwan BC, Chung KY**: Increased subcutaneous insulin requirements in diabetic patients recently commenced on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1697–1702.
47. **Nevalainen PI, Kallio T, Lahtela JT, Mustonen J, Pasternack AI**: High peritoneal permeability predisposes to hepatic steatosis in diabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients receiving intraperitoneal insulin. *Perit Dial Int* 2000;20:637–642.
48. **Gilbert R, Connelly K, Kelly D, Pollock C, Krum H**: Heart failure and nephropathy: catastrophic and interrelated complications of diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:193–208.
49. **Vicenté MM, Martínez RL, Muñoz R, Ávila M, Ventura MJ et al.**: Inflammation in patients on peritoneal dialysis is associated to increased extracellular fluid volume. *Arch Med Res* 2004;35:220–224.
50. **Ávila DM, Ventura MJ, Valle D, Vicenté MM, García GZ et al.**: Inflammation and extracellular volume expansion are related to sodium and water removal in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006;26:574–580.
51. **Paniagua R, Ventura MJ, Ávila DM, Hinojosa HH, Méndez DA et al.**: NT-proBNP, fluid volume overload, and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Neph Dial Transp* 2010;25:551–557.
52. **Paniagua R, Orihuela O, Ventura MJ, Ávila Díaz M, Cisneros A et al.**: Echocardiographic, electrocardiographic and blood pressure changes induced by icodextrin solution in diabetic patients on peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2008;73(Suppl 108):S125–S130.
53. **Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW**: Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1906–1912.
54. **Gozis G, Paksoy M et al.**: The effect of the pneumoperitoneum on the peritoneal defense mechanisms in diabetic rats. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002;12:347–352.
55. **Liu BF, Miyata S, Kojima H, Uriuhara A, Kusunoki H**: Low phagocytic activity of resident peritoneal macrophages in diabetic mice: relevance to the formation of advanced glycation end products. *Diabetes* 1999;48:2074–2082.
56. **Wu MJ, Chang CS, Cheng CH, Chen CH, Lee WC**: Colonic transit time in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;44:322–327.
57. **Chow KM, Szeto CC, Leung CB, Kwan BC, Law MC**: A risk analysis of continuous ambulatory peritoneal dialysis-related peritonitis. *Perit Dial Int* 2005;25:374–379.

Diabetes mellitus asociada a otras endocrinopatías

*Francisco Javier Velázquez Chávez,
Reynaldo Alberto Sánchez Turcios*

INTRODUCCIÓN

Minuto a minuto el cuerpo humano sufre cambios en la secreción hormonal. Afortunadamente, ha sido dotado por la naturaleza con mecanismos asombrosos para poderse adaptar a dichos cambios y así prevalecer.

Cuando los mecanismos de adaptación sufren trastornos importantes, diversas hormonas pueden producir patologías que se acompañan de profundos cambios, con la subsecuente pérdida de los mecanismos de adaptación. La glucosa sérica es el resultado del balance de múltiples factores, entre los que destacan los cambios hormonales. Así, la glucosa es contrarrestada por la insulina, las catecolaminas, la hormona de crecimiento y el cortisol. Cuando estas hormonas se secretan en exceso, la glucosa ya no puede ser mantenida dentro de un rango de equilibrio y se producen, en grados variables, diversas alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, que a su vez complican el metabolismo o equilibrio hormonal, formando un ciclo vicioso.

Por su importancia, se revisarán las alteraciones producidas por una de las hormonas que más influyen en el metabolismo y su relación con la glucosa: la hormona de crecimiento (HC).

OBJETIVOS

Durante el desarrollo del presente tema se describirán las principales alteraciones metabólicas producidas por el exceso en la producción o liberación de hormona

de crecimiento (HC) o de su principal producto periférico, que es el factor insulinoide de crecimiento (IGF-I).

Por sí misma la acromegalia produce una serie de alteraciones cardiometabólicas que se asemejan en mucho a las producidas por la diabetes mellitus en ausencia de hipersecreción hipofisaria. Así, cuando coexisten ambas patologías se pueden potencializar o agravar las características intrínsecas de cada patología, acelerando las complicaciones que acompañan a cada patología por separado. Se revisarán las alteraciones que se producen en la acromegalia a nivel cardiovascular, del metabolismo de los lípidos y carbohidratos, y finalmente se darán recomendaciones para el manejo de la diabetes en el caso de coexistir con acromegalia.

ADENOMAS HIPOFISARIOS

Los adenomas hipofisarios se clasifican primariamente con base en el tamaño, y en términos generales se denominan macroadenomas cuando el tamaño excede los 10 mm, y como microadenomas cuando no rebasan los 10 mm. Actualmente también se clasifican secundariamente con base en sus hallazgos por inmunohistoquímica y en cuanto a su funcionalidad.

Los estudios de prevalencia e incidencia de los adenomas hipofisarios han tenido limitaciones en cuanto al diseño de los mismos; sin embargo, se ha encontrado una prevalencia promedio calculada en 16.7% (14.4% en estudios de autopsia, y 22.5% con base en estudios radiológicos.¹ Cabe aclarar que los resultados encontrados en forma radiológica tienen diversas limitantes, dado que la interpretación de los hallazgos radiológicos es muy variable entre diversos observadores, e incluso por parte de un mismo observador. Además, depende de la calidad misma del estudio, y no puede hacer diferenciación entre casos de hiperplasia y de adenoma verdadero. Por otra parte, los estudios de autopsia abarcan principalmente al sector poblacional de mayor edad, por lo que se piensa que la incidencia real de adenomas hipofisarios es mayor en grupos poblacionales más jóvenes. En forma interesante, de manera global ambos sexos son afectados por igual. Sin embargo, en forma paradójica más de 30% de los pacientes afectados tienen edades entre 50 y 60 años, los cuales nunca tuvieron manifestaciones clínicas evidentes.

Como sea, la incidencia calculada de adenomas hipofisarios en 16.7% es ligeramente mayor a la encontrada en población afectada de diabetes mellitus (calculada en 14% en México). De aquí la importancia de resaltar la necesidad de diagnosticar en forma oportuna y temprana a aquellos pacientes portadores de un adenoma hipofisario.

Cuadro 23–1. Frecuencia de los adenomas hipofisarios

Nombre (productor de adenoma)	Prevalencia (% de todos los tumores)	Tinción hormonal	Manifestaciones clínicas
Prolactina	40 a 45	Prolactina	Amenorrea, galactorrea
Acromegalia (HC)	20	HC \pm PRL	Acromegalia
Cushing (ACTH)	10 a 12	ACTH	Hipercortisolismo
Gonadotrofo (FSH y LH)	15	FSH, LH, subunidades α y β	Síntomas mecánicos, hipopituitarismo
Adenomas de células nulas	5 a 10	Ninguna	Síntomas mecánicos, hipopituitarismo
Adenomas del tirotrofo (TSH)	1 a 2	TSH, subunidad α	Hipertiroidismo moderado, hipopituitarismo

Principales adenomas de la hipófisis. El más frecuente es el productor de prolactina, seguido por el productor de hormona de crecimiento. Se considera que los adenomas “no funcionales” abarcan a aquellos que producen subunidad α de las gonadotrofinas y a todos los adenomas “silentes” y de células nulas.

De acuerdo a estudios recientes, se sabe que el adenoma hipofisario más frecuente es el llamado prolactinoma, que como su nombre lo indica, secreta prolactina. El segundo adenoma más frecuente es el productor de hormona de crecimiento (acromegalia), y finalmente el productor de ACTH (enfermedad de Cushing).² (cuadro 23–1).

Dentro de los macroadenomas, el más frecuente es el mal llamado adenoma “no funcional” (quizás el nombre más adecuado es el de “pobremente secretor”), calculándose su incidencia en más de 30% del total.³

Uno de los problemas más frecuentes relacionados a los adenomas hipofisarios es el retraso en el diagnóstico oportuno de los mismos. Se calcula que el adenoma tiene sus manifestaciones iniciales muchos años antes de que se inicie su evaluación formal. Esto tiene repercusiones al dejar avanzar las complicaciones inherentes a cada adenoma, tales como hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, y en general, síndrome metabólico.

A continuación se analizarán en forma detallada cada una de las asociaciones entre los adenomas hipofisarios y sus respectivas alteraciones metabólicas.

ACROMEGALIA

El término originalmente usado para esta enfermedad fue el de prosopectasia, usado por Verga en 1864, que deriva de las raíces griegas *prosopon* (cara) y *ektasis* (alargamiento).

Posteriormente se ha usado el término acromegalia, que deriva de las raíces *acros* (partes distales) y *megalos* (crecimiento), y se refiere a pacientes afectados

principalmente por un adenoma hipofisario que secreta en exceso hormona de crecimiento (HC), la cual estimula la producción de IGF-I (factor insulinoide de crecimiento tipo I) en niveles suprafisiológicos, principalmente a nivel hepático. Esta enfermedad rara vez es producida por un tumor extrahipofisario.

Se caracteriza por su lenta e insidiosa evolución a través de varios años, produciendo severas deformidades físicas y asociándose con múltiples alteraciones metabólicas. A diferencia del gigantismo (ambas patologías cursan con exceso de hormona de crecimiento), la acromegalia afecta únicamente a aquellos pacientes cuyos núcleos de crecimiento ya se han cerrado. Por lo mismo, los acromegálicos ya no crecen en forma longitudinal, como ocurre en el gigantismo.

Tiene una incidencia anual estimada en tres a cuatro casos por cada millón de habitantes, y una prevalencia de 40 a 60 casos por millón; sin embargo, se han reportado prevalencias tan altas como 90 casos por millón.⁴ Estudios epidemiológicos retrospectivos han mostrado que el diagnóstico puede ser precedido al menos por cuatro a diez años de enfermedad activa, y que es posible que el diagnóstico pudiera haberse realizado en forma más temprana. En el retraso del diagnóstico contribuyen la falta de manifestaciones visuales de la enfermedad (síndrome quiasmático), y principalmente la ausencia de malicia de parte del médico para sospechar en forma temprana la enfermedad, o el desconocimiento de la enfermedad.

El análisis de los determinantes de mortalidad indica que al menos 60% de los portadores de acromegalia fallecen por enfermedad cardiovascular, 25% por enfermedades respiratorias, y 15% por tumores malignos. Hay evidencia acumulada que indica que si se controlan los niveles séricos de HC (a menos de 2.5 µg/L) y de IGF-I (de acuerdo a edad y sexo) se pueden mejorar estos índices de mortalidad. De hecho, se ha sugerido que la mortalidad total correlaciona fuertemente con el grado de control de los niveles de HC.⁴

Efectos metabólicos de la hormona de crecimiento

La HC ha sido asociada desde el principio con cambios en el metabolismo humano. Contrarresta los efectos de la insulina sobre la glucosa, e influye en el metabolismo de los lípidos, aunque comparte efectos anabólicos en el metabolismo de las proteínas con la insulina.

El exceso de los niveles séricos de HC produce resistencia a la insulina, mientras que la deficiencia de la HC puede incrementar la sensibilidad a la insulina.

Alteraciones en el metabolismo de los lípidos

Desde hace mucho ha quedado demostrado que la HC tiene un efecto lipolítico, induciendo hidrólisis de los triglicéridos hacia ácidos grasos libres y a glicerol.

En estudios experimentales la infusión tanto pulsátil como continua de 70 a 500 µg de HC (o sea, dosis fisiológicas bajas y altas) a sujetos sanos en estado posabsortivo provoca una clara elevación, que es dosis dependiente, de los niveles de ácidos grasos libres y de glicerol (lo cual es indicativo de lipólisis *in situ*), con un alto rango de oxidación lipídica. Este aumento en la oxidación de ácidos grasos libres demuestra que la HC suprime a la lipoproteín lipasa (LPL) en tejido adiposo a través de los fibroblastos. En animales porcinos la HC inhibe la lipogénesis, así como a la sintasa de ácidos grasos, contribuyendo así a la pérdida de masa grasa. No hay evidencia de que la HC afecte los rangos de síntesis de triglicéridos.

En presencia de acromegalia los niveles de colesterol son similares a los de la población normal; sin embargo, la incidencia de hipertrigliceridemia es casi tres veces superior que en los grupos control. Por otra parte, se ha encontrado una disminución en la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) a nivel hepático. La HC estimula la secreción de Apo E, y ésta, en conjunto con la Apo A-I y la LpA, se encuentran significativamente elevadas en los pacientes acromegálicos.

Curiosamente, de manera paralela a la propia diabetes mellitus se ha encontrado que 30% de los pacientes con acromegalia tiene un aumento en la actividad inhibidora del activador del plasminógeno, mientras que 66% tiene aumento en la concentración plasmática de los niveles del activador tisular del plasminógeno.

Los niveles de las subfracciones de LDL han demostrado un aumento en el LDL-III, con una reducción concomitante en la subfracción intermedia LDL-II, mientras que los niveles de HDL colesterol se encuentran normales o ligeramente bajos. Los pacientes con acromegalia tienen partículas de LDL más pequeñas o más densas, las cuales pueden contribuir al desarrollo de aterosclerosis, aumentando el riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Alteraciones suprarrenales

Hay evidencia *in vitro* e *in vivo* que sugiere que la HC, probablemente a través de IGF-I, inhibe la conversión de cortisona a cortisol a nivel de la grasa visceral, al inhibir la expresión y actividad de la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I. El efecto neto sería la disminución en los niveles séricos de cortisol (debe recordarse que tanto el cortisol como la HC son hormonas antagonistas de la insulina). Esto puede contribuir en forma inicial a la liberación de la insulina de los efectos restrictivos que ejerce el cortisol sobre ella, contribuyendo, al menos de manera temporal, a un hiperinsulinismo.

Alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos

Las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos inducidas por el exceso de HC pueden ir desde glucosa de ayuno alterada, deterioro de la tolerancia a la

glucosa, y franca diabetes. De hecho, la mayoría de los pacientes con acromegalia manifiestan datos de resistencia a la insulina, con la consecuente hiperinsulinemia.

La prevalencia de diabetes mellitus en la acromegalia es de 19 a 56%, mientras que la prediabetes (o curva de tolerancia a la glucosa alterada) varía entre 16 a 46%.^{5,6} Este rango tan amplio es reflejo de los criterios usados para el diagnóstico, así como de la etnicidad de los pacientes estudiados.

En el clásico estudio realizado por Nabarro⁷ se reveló que los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de diabetes son: niveles más altos de HC, mayor edad y mayor duración de la acromegalia. En otros estudios se ha mencionado que el principal factor de riesgo es la edad.

Por otra parte, los antecedentes familiares de diabetes, asociada con la presencia de hipertensión arterial, también tienen un papel preponderante.⁵

En otro estudio realizado en Europa con 200 pacientes se encontró una incidencia de glucemia de ayuno alterada de 13%, prediabetes en 25.5% y diabetes en 15.5%, dando una prevalencia total de alteraciones en el metabolismo de la glucosa de 54%, comparado contra 23% de los controles, afectando por igual a mujeres y varones.⁴

La exposición aguda y crónica a la HC induce resistencia a la insulina, en términos de producción endógena de glucosa aumentada, y disminución de la glucosa periférica a nivel muscular. Este efecto puede deberse a la estimulación de la lipólisis y la subsecuente competición de los sustratos de glucosa y ácidos grasos. Estas alteraciones revierten después de un tratamiento exitoso de la acromegalia.

Sin embargo, un valor normal posoperatorio de IGF-I, más que el valor de HC sérica, es más predictivo de la sensibilidad a la insulina.⁸

Desde 1967 Sonksen y col. confirmaron la presencia de hiperinsulinismo en los portadores de acromegalia, describiendo dos estadios intermedios en el desarrollo de diabetes:

1. Un estadio de hiperinsulinemia caracterizado por una tolerancia a la glucosa limítrofe, con un pico de insulina más rápido y más alto después de la carga de glucosa, regresando a lo normal más lentamente que los controles.
2. Un estadio con una respuesta tardía de la insulina a la glucosa en presencia de una tolerancia a la glucosa normal o ligeramente alterada, que puede ser reversible con el tratamiento adecuado.

Estos mismos autores describen un tercer estadio caracterizado por una respuesta pancreática máxima en ayuno sin un aumento ulterior de la insulina después de la carga bucal de glucosa, que también es probablemente reversible.

Por lo tanto, el exceso de HC es capaz de inducir un estado de resistencia a la insulina, manifestado inicialmente por un aumento en la concentración plasmática de insulina en ayuno, y por una respuesta exagerada de la insulina a una carga

de glucosa. Si el exceso de HC permanece sin tratamiento, la hiperglucemia de ayuno se puede desarrollar con una caída ulterior de la insulina de ayuno, y posteriormente con una dramática pérdida de la respuesta de insulina a una carga de glucosa.

No obstante, también hay alteraciones en el número de receptores de insulina, en su afinidad, o a nivel posreceptor, los cuales tienen un papel preponderante en el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Su estudio va más allá de los objetivos de la presente revisión.

Complicaciones cardiovasculares asociadas a la acromegalia

El hallazgo cardiovascular más común encontrado en pacientes con acromegalia es la hipertrofia biventricular concéntrica (aunque tienen predominantemente hipertrofia del lado izquierdo).⁹ Las paredes cardíacas generalmente se encuentran engrosadas, pero las cámaras rara vez crecen, debido al aumento relativo del tamaño de los miocitos (principalmente en su grosor), afectando la unión paralela de nuevas unidades proteicas de contractilidad. La edad y la duración de la exposición a niveles elevados de HC y de IGF-I son los principales determinantes de las alteraciones cardíacas. De hecho, se calcula que cerca de 90% de los portadores de acromegalia tienen hipertrofia cardíaca concéntrica. Otros estudios han sugerido que incluso exposiciones relativamente cortas a niveles elevados de HC provocan cambios estructurales a nivel de corazón, y que 20% de los pacientes acromegálicos normotensos menores de 30 años de edad desarrollan hipertrofia ventricular. De lo anterior se puede deducir el grado de exposición de los acromegálicos a niveles crónicamente elevados de HC conforme se retrase el diagnóstico.

Característicamente la hipertrofia cardíaca ocurre en ausencia de hipertensión arterial (esta última está presente en aproximadamente 30% de los pacientes en etapas iniciales). Sin embargo, en forma posterior se ve agravada por la presencia de hipertensión y de alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

La cardiomiopatía se desarrolla en tres estadios. En el primero ocurre una hipertrofia inicial con alto rango cardíaco y aumento de la salida sistólica, todas conformando el síndrome hiperkinético. En la segunda fase la hipertrofia se hace más evidente, y puede documentarse una función sistólica insuficiente en estados de esfuerzo. En la tercera etapa se agrega disfunción sistólica en reposo e insuficiencia cardíaca con signos de cardiomiopatía dilatada.

Se calcula que más de 40% de los acromegálicos sufren trastornos de la conducción (que puede incluir extrasístoles, fibrilación auricular paroxística, síndrome del seno enfermo, taquicardia ventricular, y bloqueo de rama completo). Las

enfermedades valvulares pueden estar subvaloradas, ya que se ha encontrado que hay anormalidades tanto en la válvula mitral como en la aórtica en 19% de las series de autopsia.

Evidentemente estos hallazgos encontrados en un alto número de pacientes requieren de envío a centros especializados lo más pronto posible, para estudio a base de electrocardiograma y ecocardiografía.

La hipertensión arterial es considerada como uno de los factores pronósticos negativos más relevantes que contribuyen a la mortalidad en la acromegalia. Sin embargo, no se ha tenido evidencia concluyente de peso debido al diseño de los estudios realizados hasta la fecha. El único estudio que ha incluido un grupo control reveló un aumento en la prevalencia de hipertensión arterial sólo en pacientes con antecedentes familiares de hipertensión.¹⁰

En un estudio de 200 pacientes con acromegalia se encontró hipertensión definida por cifras diastólicas superiores a 90 mmHg en más de 40%, comparados contra 8% en el grupo control, sin haber diferencia en cuanto a género de los pacientes o de los controles.⁴

La única evidencia que se ha encontrado hasta el momento que contribuya para la hipertensión es un aumento en el volumen plasmático, debido a un aumento en las reservas de intercambio de sodio.⁷

Quizás la presencia de diabetes contribuya a largo plazo al desarrollo de hipertensión en pacientes portadores de acromegalia. De hecho, se ha encontrado que la presión sanguínea es mayor en presencia de diabetes, que en aquellos sin diabetes, ya bien sea en grupos de acromegálicos o en grupos de control. Las anormalidades del metabolismo de la glucosa influyen de manera independiente en la presión sanguínea medida en 24 h en forma ambulatoria, lo cual puede estar asociado con resistencia a la insulina. También hay evidencia de un aumento en el rango de expulsión y en el índice cardíaco, mientras que la resistencia vascular sistémica está reducida.

Estudios más recientes han sugerido que la resistencia vascular sistémica puede estar inversamente aumentada en algunos distritos vasculares debido a alteraciones morfofuncionales, asociadas a disfunción endotelial y a disregulación del tono arterial. De hecho, se ha encontrado en ratones transgénicos para el gen de la HC que la salida cardíaca se distribuye en forma muy heterogénea en el área de flujo sanguíneo correspondiente a la arteria braquial inferior (pero no en la aorta torácica ni en la carótida), con un aumento en la resistencia local. A su vez, en personas acromegálicas el estudio de la microcirculación periférica ha demostrado una disminución significativa en el número y la longitud de los capilares, y un aumento significativo en el número de asas tortuosas en las partes distales de los mismos capilares, en comparación con los grupos controles.

Estas alteraciones capilares fueron observadas aun en ausencia de diabetes e hipertensión.

A nivel central se ha demostrado fehacientemente un aumento en el grosor de las regiones de la íntima y de la media de la carótida tanto en pacientes con acromegalia activa como en los curados; sin embargo, la prevalencia de placas ateroscleróticas no fue mayor que en los grupos control. Debe resaltarse que en el grupo de pacientes curados tanto los niveles de insulina, colesterol y fibrinógeno fueron mayores que en los grupos control. De hecho, se considera que la insulina pudiera ser el único factor capaz de mantener un aumento en el grosor de la íntima media de la carótida. La acromegalia activa se asocia con una remodelación hipertrófica de la pared vascular, y hay alteraciones en la función endotelial debido a una reducción tanto del óxido nítrico como a una menor biodisponibilidad del factor hiperpolarizante derivado del endotelio. Ambos factores contribuyen a una mortalidad temprana de enfermedad cardiovascular en la acromegalia.¹¹

Otros factores que influyen sobre el metabolismo de la glucosa

En forma reciente se han encontrado dos nuevos factores que influyen sobre el metabolismo de los carbohidratos en los pacientes con acromegalia:

- La hipersecreción de polipéptido insulínico dependiente de glucosa produce hiperinsulinemia en la acromegalia.
- A su vez, la grelina se encuentra en niveles plasmáticos bajos, la cual no cambia después de la carga bucal de glucosa. Estos factores pueden depender de la resistencia a la insulina inducida por HC, y por el efecto putativo de retroalimentación negativa del eje HC/IGF-I en la secreción de grelina.

Somatostatina

Los avances recientes en el tratamiento de la acromegalia han visto la aparición de los análogos de la somatostatina, con los cuales se ha logrado un adecuado control tanto de los niveles de HC como de los de IGF-I.

Otra llamada la “antagonista por excelencia” de la mayoría de las hormonas, se ha considerado que puede bloquear también los efectos de la insulina, con lo que se esperaba que la mayoría de los acromegálicos que reciben somatostatina de liberación prolongada (SST-LAR o *long acting release*) o lanreotide pudieran tener un efecto deletéreo sobre el control de la glucemia.

Sin embargo, los resultados del uso de dicho medicamento han demostrado que la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina sólo se han alterado de manera leve, lo cual no ha influido significativamente sobre el resultado final,

que son los niveles de glucemia. Además, la disminución en los niveles de IGF-I ha disminuido la resistencia a la insulina, lo que le permite contrabalancear su efecto inhibitorio sobre la secreción de insulina.

Durante el tratamiento con SST-LAR la respuesta temprana de la insulina a la carga de glucosa se encuentra disminuida; sin embargo, es seguida por un aumento a valores normales en etapas tardías. Debido a la supresión concomitante de la HC se reduce la resistencia periférica a la insulina, y la tolerancia a la glucosa permanece normal en la mayoría de los casos.

En un estudio conducido en Italia se ha encontrado que la terapia a largo plazo con análogos de somatostatina induce control de la acromegalia y mejoría de la sensibilidad a la insulina, comparado con la cirugía hipofisaria, así como una mejoría en los valores de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Sin embargo, se observó un aumento de los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de 1% (en pacientes no diabéticos).

La secreción basal de insulina y la resistencia (evaluados por un modelo de homeostasis) disminuyó en todos los pacientes tratados con análogos de somatostatina, mientras que la secreción de insulina en respuesta a carga bucal de glucosa (evaluados por índice insulinogénico y por tolerancia bucal a la glucosa) mejoraron directamente relacionadas con el uso de los análogos de somatostatina, sugiriendo la superioridad de los análogos de somatostatina con respecto a la cirugía en la mejoría de los parámetros antes mencionados; sin embargo el cambio en la HbA_{1c} aun en pacientes no diabéticos sugiere una vigilancia a largo plazo en estos pacientes.¹² En cambio, el tratamiento con lanreotida autogel (LA) disminuye la función de las células β pancreáticas en forma significativa, sin afectar el metabolismo de los carbohidratos que sugiera acción a nivel de resistencia a la insulina.¹³

Además de lo anterior, se ha visto especialmente con el SST-LAR un ligero deterioro inicial de los niveles de glucemia, que desaparecen posteriormente en forma espontánea. Por su parte, el pegvisomant, que es un antagonista del receptor de la HC, ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina, sugiriendo un papel de este compuesto en el tratamiento de otros estados de resistencia a la insulina diferentes a la acromegalia.¹⁴

En conclusión, las modificaciones en la homeostasis de la glucosa inducidas por análogos de somatostatina pueden tener un impacto clínico total menor en la acromegalia.¹⁵

Terapia de la hiperglucemia en acromegalia

El objetivo del tratamiento de la acromegalia para considerar a un paciente como curado es el alcanzar un nivel de HC menor a 1 $\mu\text{g/L}$ bajo una carga bucal de glu-

cosa de 75 g, y el lograr un nivel normal de IGF-I de acuerdo a la edad y el sexo, aún cuando estos dos parámetros pudieran ser discordantes (llamada acromegalia discordante o micromegalia). En un estudio conducido por uno de los principales investigadores de acromegalia en el mundo,¹⁶ se encontró que el valor limítrofe de HC de menos de 1 µg/L posterior a la carga de glucosa bucal de 75 g puede ser inadecuado para definir un estado de curación o de remisión de la enfermedad. A su vez, propuso que quizás un mejor criterio podría ser un valor de HC inferior a 0.25 µg/L, lo cual se ha asociado con una menor prevalencia de intolerancia a la glucosa, y con cifras de presión arterial diastólicas más bajas a largo plazo en pacientes posoperados de acromegalia.

Si duda el manejo de elección para lograr criterios de curación en la acromegalia es la cirugía hipofisaria. Sin embargo, dicha opción terapéutica no siempre puede ser asequible debido a múltiples circunstancias. La utilización de otras alternativas terapéuticas ha hecho posible observar la acción de otros medicamentos, tanto para lograr una mejoría de los niveles de HC e IGF-I como para lograr el control de otros parámetros bioquímicos, destacando la glucemia.

A pesar de haber sido sometidos a cirugía, algunos pacientes no alcanzarán criterios de control a corto o mediano plazo. De hecho, se calcula que 70% de los portadores de acromegalia tienen un macroadenoma de hipófisis, mientras que el 30% restante tienen un microadenoma.

Esto es de máxima importancia, ya que a lo largo del tiempo se ha observado que el tamaño del adenoma influye sobre el resultado final de la cirugía, es decir, a mayor tamaño del tumor menor es la respuesta a la terapia de elección. Así, se ha observado que 45% de los macroadenomas no alcanzarán criterios de curación mediante la cirugía, mientras que los microadenomas alcanzarán dichos criterios en 70% de los casos. En cambio, los macroadenomas invasores únicamente serán curados en 25% de los casos.

Como se mencionó, no todos los pacientes sometidos a cirugía alcanzarán criterios de curación. Mientras el paciente se somete a otra terapia, las complicaciones metabólicas inherentes a la enfermedad seguirán avanzando irremediablemente. Incluso, no es raro encontrar pacientes que fueron diagnosticados como portadores de diabetes mellitus o hipertensión y tratados como tales, sin sospechar nunca que estas alteraciones eran secundarias a la acromegalia misma.

Esto invita a reflexionar sobre la terapia a utilizar en aquellos portadores de acromegalia que muestren alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.

En años anteriores se mencionó que todos los acromegálicos con hiperglucemia debían ser tratados con insulina exclusivamente. Esto ha dejado de ser un criterio preponderante durante la última década, y en el momento actual se utilizan preferentemente los criterios establecidos por la *American Diabetes Association* (ADA) para el manejo de cualquier paciente diabético, bien sea que tengan acromegalia, Cushing, o cualquier otra alteración hipofisaria.

Así, se puede utilizar de manera inicial la metformina, sola o en combinación con otro hipoglucemiante oral, y en caso de falla se puede cambiar a insulina.

En años recientes se ha mencionado que la rosiglitazona no sólo puede ayudar a alcanzar un mejor control de los niveles de glucemia, sino que además ayuda a controlar los niveles de HC e IGF-I en pacientes con falla a la terapia quirúrgica, o bien como terapia primaria. Sin embargo, hasta el momento sólo se ha usado en casos anecdóticos,¹⁷ y se requiere su uso en estudios con mayor número de pacientes. De hecho, las tiazolidinedionas han sido usadas para mejorar la sensibilidad a la insulina y en la alteración a la tolerancia a glucosa, y han sido consideradas como un sensibilizador del receptor de insulina. Tienen una alta afinidad por un receptor nuclear hipofisario de proliferación de los peroxisomas activados por un receptor gamma (PPAR- γ). La activación de este receptor está involucrada en el proceso de diferenciación de los adipocitos, en el metabolismo de la glucosa, en la inhibición de la respuesta inflamatoria, y en efectos antiangiogénesis. Es en forma reciente cuando se ha demostrado su expresión en tumores hipofisarios secretores de HC y de prolactina (PRL), así como en los adenomas no funcionales, provocando inhibición en el crecimiento tumoral y en la actividad hormonal tanto *in vivo* como *in vitro* por los ligandos de PPAR- γ .¹⁸ También ha sido demostrado que los PPAR- γ se expresan en todos los adenomas productores de HC, en los cuales controlan la transcripción y la secreción de la misma HC, provocando también un fenómeno de apoptosis.¹⁹

Por lo anterior, deberá pensarse en la aplicación de tiazolidinedionas en pacientes acromegálicos con descontrol de la glucemia, aun cuando hagan falta estudios que incluyan un mayor número de pacientes, y a más largo plazo.

Aun a pesar de que se pueda contar con hipoglucemiantes orales (HO) cada vez más efectivos, no debe descartarse la utilización de insulina en forma temprana (como monoterapia o en combinación con HO), ya que, como se mencionó anteriormente, la misma HC en exceso tiene efectos que se reflejan en resistencia a la insulina, y en afección en el receptor de la misma por parte del exceso de IGF-I. Como sea, la mayoría de los acromegálicos requieren de una terapia para el control de la hiperglucemia de manera más agresiva.

REFERENCIAS

1. **Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE *et al.*:** The prevalence of pituitary adenomas. *Cancer* 2004;111:613-619.
2. **Arafah BM, Nasrallah MP:** Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocrine-Related Cancer* 2001;8:287-305.
3. **Yamada S, Ohyama K, Taguchi M, Takeshita A, Morita K, Takano K, Sano T:** A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2007;61:580-585.
4. **Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G:** Systemic complications of acromegaly:

- epidemiology, pathogenesis and management. *Endocrine reviews* 2004;25:102–152.
5. **Kreze A, Kreze SE, Mikulecky M:** Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:1429–1433.
 6. **Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, Saito H, Sumitami S et al.:** Impaired β -cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:549–555.
 7. **Nabarro JDN:** Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:481–512.
 8. **Pudder JJ, Nilvar S, Post KD, Freda PU:** Relationship between disease-related morbidity and biochemical markers in activity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1972–1978.
 9. **Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G:** Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:137–154.
 10. **Ohtsuka H, Komiya I, Aysawa T, Yamada T:** Hypertension in acromegaly: hereditary hypertensive factor produces hypertension by enhancing IGF-I production. *Endocrine J* 1995;42:781–787.
 11. **Paisley AN, Izzard AS, Gemmell I, Cruickshank K, Trainer PJ, Heagerty AM:** Small vessel remodeling and impaired endothelial-dependent dilatation in subcutaneous resistance arteries from patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1111–1117.
 12. **Ronchi CL, Varca V, Beck PP, Orsi E, Donadio F et al.:** Comparison between six-year therapy with long-acting somatostatin analogs and successful surgery in acromegaly: effects on cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:121–128.
 13. **Steffin B, Gutt B, Bidlingmaier M, Dieterle C, Oltmann F, Schopohl J:** Effects of long-acting somatostatin analogue lanreotide autogel on glucose tolerance and insulin resistance in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2006;155:73–78.
 14. **Rose DR, Clemmons DR:** Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2002;12:418–424.
 15. **Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A:** Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1500–1508.
 16. **Serri O, Beauregard C, Hardy J:** Long term biochemical status and disease-related morbidity in 53 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:658–661.
 17. **Gradiser M, Matovinovic M, Vrkljan M:** Decrease in growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 release and amelioration of acromegaly features after rosiglitazone treatment of type 2 diabetes mellitus in a patient with acromegaly. *Croat Med J* 2007;48:87–91.
 18. **Heaney AP, Fernando M, Melmed S:** PPAR- γ receptor ligands: novel therapy for pituitary adenomas. *J Clin Invest* 2003;111:1381–1388.
 19. **Bogazzi F, Ultimieri F, Raggi F, Russo D, Vanacore R, Guida C:** PPAR γ inhibits GH synthesis and secretion and increase apoptosis of pituitary GH-secreting adenomas. *Eur J Endocrinol* 2004;150:863–875.

Tratamiento con insulina en el paciente diabético tipo 2

Alicia Ibarra Olmos

La insulina es el medicamento más antiguo que actualmente se sigue empleando, y por lo tanto es el tratamiento en el que más experiencia clínica se tiene. También es la más efectiva para hacer bajar los niveles de glucemia. Cuando se maneja en dosis adecuadas, puede disminuir los niveles de A_{1c} al objetivo terapéutico o muy cerca del mismo.¹

Cuando se considera la efectividad, la tolerabilidad y el costo de varios tratamientos en diabetes, la insulina es no sólo el más potente sino también la intervención de mayor costo–efectividad.²

La mayoría de los pacientes recién diagnosticados requiere integrar una eventual terapia insulínica al tratamiento, debido al descenso progresivo de la función de la células beta. Tanto la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) como la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD, por sus siglas en inglés) recomiendan la iniciación temprana de insulina basal combinada con hipoglucemiantes orales para optimizar el control metabólico.³

Entre las intervenciones que preservan o rejuvenecen las células beta está la terapia intensiva de insulina por un corto periodo en pacientes diabéticos tipo 2 recién diagnosticados; esto mejora la función de sus células beta, que usualmente producen una remisión temporal. La disminución de la función de la célula beta probablemente comienza 10 a 12 años antes del diagnóstico de diabetes mellitus, y es agravada por los niveles elevados de glucosa de ayuno.

El deterioro de la función de la célula beta típicamente precede a la hiperglucemia, e influye de manera importante en su curso.⁴

Los resultados recientes de una cohorte del Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS, por sus siglas en inglés) de 10 años de seguimiento demostró el efecto benéfico del manejo intensivo de la glucosa en la reducción de todas las causas de mortalidad, principalmente la cardiovascular, lo que sugiere que el tratamiento insulínico temprano también disminuye el riesgo de enfermedad macrovascular en el diabético tipo 2.

Con base en esos resultados, tanto la ADA como la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) recomiendan un estricto control glucémico, cuyas metas son menos de 7% y menos de 6.5%, respectivamente. No obstante, los estudios demuestran que más de las 2/3 partes de los diabéticos tipo 2 no alcanzan este objetivo, a pesar de que la mitad de esta población toma cuando menos dos antidiabéticos orales.

EL DEFECTO SECRETORIO DE LA CÉLULA BETA

La pérdida relativa del estímulo de la glucosa se manifiesta por la pérdida de la primera fase de secreción de insulina y una segunda fase de secreción disminuida. Los pacientes diabéticos, así como los que tienen tolerancia a la glucosa alterada, demuestran múltiples anormalidades en la calidad y cantidad de la secreción de insulina. La insulina prandial se libera después de una carga oral de glucosa o comida mixta, permitiendo que se eleven las concentraciones de glucosa posprandial, que es característica en esos individuos, aun cuando tengan una relativa normalidad en la glucosa de ayuno.

Probablemente esto está relacionado con la corrección de glucotoxicidad y lipotoxicidad, con una reducción significativa en los triglicéridos y FFA, de tal manera que los beneficios potenciales de una intervención temprana y agresiva con terapia insulínica puede beneficiar tanto la disfunción como la resistencia a la insulina, por lo que debe tomarse en cuenta que los efectos de la terapia insulínica protegen contra la hiperglucemia crónica y la lipotoxicidad, que producen apoptosis de las células beta (muerte celular).

En el diabético tipo 2, después de ajustar para otros factores de riesgo el incremento de 1% en la A_{1c}, se asocia un incremento de 18% en el riesgo de eventos cardiovasculares, un aumento de 12 a 14% en el de muerte y un aumento de 37% en el de retinopatía o insuficiencia renal (UKPDS).⁵

Se ha demostrado que el efecto de herencia que se obtiene de un control intensivo de glucosa parece durar más tiempo que lo reportado previamente; estas observaciones indican que el control intensivo de glucosa iniciado en el momento del diagnóstico se asocia a un riesgo disminuido de 15% en infarto del miocardio y disminuye 13% el de muerte por cualquier otra causa (UKPDS).⁶

METAS DE CONTROL GLUCÉMICO EN DIABÉTICOS TIPO 2

El objetivo primordial en los pacientes diabéticos es una A_{1c} menor de 7% sin hipoglucemias significativas u otros efectos adversos del tratamiento. A este grupo pueden incluirse pacientes con corta duración de la diabetes y expectativa de vida larga, sin enfermedad cardiovascular significativa.

Contrariamente, las metas menos estrictas de A_{1c} (menor a 7%) pueden ser apropiadas para pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, expectativa de vida corta, complicaciones microvasculares y macrovasculares avanzadas, condición comórbida y para los que tienen una evolución larga de la diabetes.⁷

MONITOREO DEL CONTROL METABÓLICO

Las guías de la ADA y las de la Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos (AACE, por sus siglas en inglés) enfatizan dos técnicas principales para monitorear la efectividad del tratamiento, que son: el alto monitoreo de la glucosa en casa y la medición trimestral de A_{1c} . El automonitoreo de la glucosa debe hacerse cuando se titula la dosis de insulina, su frecuencia es cuando menos tres veces al día. Este manejo es importante en pacientes que se aplican insulina, para monitorear y prevenir tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia asintomática.

La medición de A_{1c} refleja el promedio de glucemia de los tres meses previos y tiene un fuerte valor predictivo para las complicaciones crónicas de la diabetes. Esta prueba debe hacerse en la primera consulta y posteriormente cada tres o cuatro meses.⁸

El tratamiento intensivo con insulina en diabéticos tipo 2 recién diagnosticados les ofrece resultados favorables en la recuperación y el mantenimiento de la función de las células beta y prolonga la remisión glucémica, comparado con el tratamiento de agentes orales.

El remplazo con insulina puede proveer un descanso a las células beta y reducir las demandas secretorias excesivas sobre las células beta dañadas.⁹

La terapia convencional de insulina basal (NPH) y prandial tiene muchas deficiencias:

1. La absorción de insulina humana regular o rápida en el tejido subcutáneo es lenta y la acción metabólica tiene su efecto solamente 30 a 60 min después de la inyección, y picos después de 2 a 3 h; consecuentemente, el tratamiento con insulina regular se asocia con hiperglucemia posprandial e incrementa el riesgo de hipoglucemia tardía posprandial.

2. La insulina convencional basal NPH tiene un pico distinto de efecto hipoglucemiante, tiene una duración de acción considerablemente menor a 24 h y se absorbe del tejido subcutáneo a velocidades variables. Esas limitaciones farmacodinámicas predisponen al usuario a niveles elevados de glucosa antes del desayuno e hipoglucemia nocturna.

En la diabetes tipo 2 la mayoría de los pacientes tiene secreción residual de insulina endógena, en un contexto de insulinoresistencia. La iniciación con insulina prandial (de corta acción) generalmente no es la primera elección de tratamiento cuando se inicia el de insulina en los diabéticos tipo 2.

El tratamiento con insulina empieza sólo después de modificar hábitos alimenticios y de actividad física más metformina; si éste falla en normalizar los valores de A_{1c} y llegan a 8.5% o mayor, es conveniente prescribir insulina. La introducción temprana de un tratamiento efectivo con insulina debe fomentarse, a pesar del rechazo por parte del paciente y del médico. Una de las opciones puede ser la insulina bifásica aspart 70/30, ya que parece resultar mejor que la glargina en pacientes que tiene más de 8.5% de HbA_{1c}.¹⁰

INDICACIONES PARA EL EMPLEO DE INSULINA

La insulina está particularmente indicada para pacientes con uno o más de los siguientes hallazgos:

- Niveles de péptido-C anormalmente bajos o ausentes.
- Acidosis.
- Enfermedad renal o hepática concomitante.¹¹

Antes de la llegada de los análogos de insulina, la inyección subcutánea con precipitados en suspensión de esas fórmulas lentificaba su disolución y prolongaba la absorción hacia la circulación periférica, otorgando un aporte bajo y continuo de insulina en el estado de ayuno. Estas preparaciones basales de insulinas convencionales intermedia y de larga duración, como la NPH, tienen un perfil pobre de liberación, con picos pronunciados que se presentan entre 4 y 20 h después de la inyección y provocan variabilidad intrasujeto, lo que predispone a la hipoglucemia.

La hipoglucemia no es una consecuencia directa del control intensivo de glucosa, sino que es un reflejo inherente de la farmacodinamia de las insulinas convencionales. La introducción actual de análogos de insulina detemir y glargina ofrece picos insignificantes de actividad, mayor duración de acción y menor variabilidad, por lo tanto menor riesgo de hipoglucemia.

A medida que la diabetes tipo 2 progresa, los hipoglucemiantes orales son insuficientes para mantener el control adecuado de glucosa.

A través de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se mide el control glucémico, cuya concentración deben ser menor de 7% (óptimo menor 6.5%), esto reduce sustancialmente el riesgo de complicaciones, y actualmente son las cifras recomendadas para la práctica clínica internacional.

Aunque las concentraciones de HbA_{1c} se obtienen inicialmente con hipoglucemiantes orales, en 40 a 60% de los pacientes, después de pocos años de tratamiento, aparece la falla secundaria con HbA_{1c} mayor de 7%, por lo que se hace necesario un control glucémico sustancial, objetivo que se logra con tratamiento insulínico.

Existen varias barreras para iniciar el tratamiento con insulina. La eficacia de insulinas humanas de acción intermedia NPH (*neutral protamine hagedorn*) es a menudo asociada con hipoglucemia interprandial y nocturna, lo cual pueden dificultar un buen control metabólico.

Los nuevos análogos de insulina, tanto de acción corta como larga, posibilitan la reducción de algunas consecuencias asociadas con preparaciones convencionales de insulina, incluyendo la hipoglucemia.

La glargina es un análogo de insulina basal que tiene una duración de acción de 24 h, con pocos picos de concentración en sangre y una menor variabilidad, comparada con pacientes que reciben insulina NPH dos veces al día. La administración de insulina glargina una vez al día confiere el control glucémico equivalente a dos inyecciones de NPH en el diabético tipo 2.

La insulina levemir es un análogo de insulina soluble de larga acción, la cual ha probado ser segura y efectiva para usarla en diabéticos tipo 2. Sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas proveen un perfil de glucosa predecible, con menor riesgo de hipoglucemia, comparado con la NPH, ya sea que se utilice en un régimen basal bolo o se agregue a hipoglucemiantes orales.

El tratamiento ideal de insulina debe minimizar la fisiología normal de la producción de insulina endógena, caracterizada por picos suaves de liberación basal de insulina en el estado de ayuno e interprandial, que suprimirá la gluconeogénesis hepática junto con el aumento de insulina prandial, para prevenir las excursiones de glucosa relacionada a la comida.

El régimen basal bolo de la terapia de insulina se usa ampliamente en la diabetes tipo 1 y tipo 2, empleando este concepto fisiológico mediante la combinación de insulina basal de larga acción con insulina prandial de corta acción. La insulina basal también se puede usar en conjunto con hipoglucemiantes orales sensibilizadores a la insulina.

La insulina lispro es un análogo de insulina de acción corta, la cual se administra tres veces al día con los alimentos. Tiene una comparación favorable con NPH cuando se mide HbA_{1c}, pero con rangos similares de hipoglucemia.

La inyección de glargina una vez al día (en el desayuno o al acostarse) tiene varias ventajas, que incluyen la mejoría en el control glucémico y menos episodios de hipoglucemia, comparativamente con insulina NPH, y menor dosis de insulina cuando se combina con hipoglucemiantes orales. Este régimen es bien aceptado en la práctica clínica.

El tratamiento con insulina glargina una vez al día no es inferior al tratamiento con lispro tres veces al día, obteniendo un buen control glucémico, representado por la HbA_{1c} en diabéticos tipo 2 mal controlados con hipoglucemiantes orales.¹²

Es importante educar a los pacientes para que acepten su tratamiento con insulina, participen en su manejo y aprendan las nuevas tecnologías, como las plumas de administración de insulina, y comprendan la necesidad de tratamientos intensivos que los lleven a la meta de la HbA_{1c}.

INSULINA COMBINADA CON HIPOGLUCEMIANTES ORALES

El razonamiento para su uso es la minimización de los efectos adversos del tratamiento con insulina, como son la hipoglucemia y el aumento de peso. La combinación de insulina con metformina se asocia con un mejor control glucémico. Por lo tanto, la metformina debe continuarse cuando los pacientes inician insulino-terapia. Los datos que arroja la combinación de insulina con cualquier sulfonilurea sola o con ambas (metformina y sulfonilurea), comparado con insulina sola, son ambiguos.

Aunque muchos médicos están acostumbrados a iniciar el tratamiento con insulina bifásica, generalmente se recomienda la adición de una dosis al día de insulina basal sumada a la terapia oral, por varias razones. Primero, bajar los niveles de A_{1c} con insulina bifásica es más oneroso, e incrementa el riesgo de hipoglucemia y aumento de peso. Segundo, los estudios con dosis de titulación más hipoglucemiantes orales han demostrado que con una inyección al día de insulina basal se obtienen los niveles de glucosa recomendados en muchos pacientes.

INTENSIFICACIÓN DE LA TERAPIA INSULÍNICA

Las opciones disponibles para un tratamiento intensivo con insulina incluyen una segunda inyección de insulina basal, insulina prandial antes de una o más comidas, o cambiar a insulina bifásica. Esta elección se hace con base en los perfiles de glucosa sanguínea diurna. Cuando se considera el perfil con insulina NPH o

insulina basal con un análogo una vez al día, parece que el efecto disminuye durante el día, aun en pacientes que inician este tratamiento. A medida que disminuye la secreción de insulina endógena, el descontrol metabólico generalmente se relaciona con la elevación de la glucosa posprandial; es entonces cuando es mejor iniciar insulina prandial (de acción corta) o insulina bifásica. Cuando el paciente necesita una intensificación gradual de insulina, puede cambiar a inyección de bifásica dos o tres veces al día.

¿Cuándo debe introducirse y titularse la insulina prandial?

Generalmente se introduce con la comida más copiosa del día, típicamente al medio día. Se recomienda iniciar con 5 U y titular hacia arriba. La insulina basal se puede ajustar separadamente con base en los niveles de glucosa de ayuno, pero hay que tomar en cuenta que se debe reducir la dosis de la insulina basal por la cantidad de insulina prandial que se agregó (p. ej., reducir la insulina basal 5 U cuando la dosis de insulina prandial se inicia) para prevenir hipoglucemia. Si el paciente está tomando una sulfonilurea, ésta debe descontinuarse cuando se agrega insulina prandial al régimen.

El tratamiento intensivo usando insulina se asocia a un riesgo aumentado de hipoglucemia, por lo que idealmente todos los pacientes que inician tratamiento deben recibir entrenamiento personal en el manejo de la insulina, el automonitoreo, y el reconocimiento temprano de hipoglucemias y cómo manejarlas.

La hipoglucemia moderada se puede controlar ingiriendo 15 g de carbohidratos simples. En caso de ser intensa (pérdida del conocimiento o requerir ayuda de terceros) se puede administrar 1 mg de glucagón SC, o glucosa IV.

Manejo de los pacientes en insulino terapia con enfermedad intercurrente: (esta es información para médicos y pacientes)

- Continúe con el tratamiento de insulina.
- Contacte al médico para saber si necesita cambios en el tratamiento con insulina, ya que puede requerir insulina adicional.
- Informe al médico acerca de sus cambios de actividad física o dieta durante su enfermedad.
- Apéguese a su plan regular de alimentos tanto como pueda; si esto no le es posible, tome líquidos claros que contengan carbohidratos (jugos, gelatinas, bebidas deportivas, consomés y barras de frutas secas).
- Si no puede comer, deje pendiente la insulina prandial o las sulfonilureas.

- Asegúrese de tener suficientes líquidos no cafeinados.
- Si es posible, evite medicamentos que contengan azúcar o alcohol.
- Debe saber que muchos descongestionantes pueden elevar la glucemia, así como el ibuprofeno es dañino para pacientes con problemas renales.
- Hágase monitoreos frecuentes de glucemia capilar (mínimo cuatro veces por día).
- Asegúrese de que el glucómetro esté trabajando adecuadamente (revise las baterías) y verifique que las tiras reactivas no hayan caducado.
- Si usa escala de corrección con insulina de acción rápida, continúe usándola de acuerdo a las cifras de glucosa registradas en casa cada 4 a 6 h.

CONCLUSIONES

Los análogos de insulina de acción muy rápida o de larga acción no han mostrado ser más efectivas en bajar la A_{1c} que las fórmulas anteriores, rápida y NPH. La terapia insulínica tiene efectos benéficos sobre el triacilglicerol y colesterol HDL, especialmente en pacientes con un control glucémico pobre.

Los análogos de insulina cuyos perfiles son casi sin picos tienen menos riesgo de hipoglucemia, comparados con la NPH, y los análogos de acción muy corta reducen el riesgo de hipoglucemia, comparados con la insulina rápida.

El objetivo primordial del control diabético es reducir todos los parámetros de la glucosa, para acercarlos de forma segura lo más posible al nivel normal. Estos objetivos no son aplicables a niños y a mujeres gestantes.¹⁴

Al diagnóstico es conveniente tratar a los pacientes con modificaciones en la alimentación, incrementar el ejercicio más metformina, y aún más conveniente adicionar insulinización para preservar la reserva pancreática. Cuando ya exista falla secundaria a hipogluceantes orales con A_{1c} igual o mayor a 8%, administrar un análogo de insulina basal una vez al día en la mañana o en la noche, y continuar con metformina.

Con este tratamiento el paciente se puede acercar o lograr las metas terapéuticas para mejorar su calidad de vida, así como disminuir las complicaciones microvasculares y macrovasculares.

REFERENCIAS

1. **Nathan DM:** Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2009;32:193–203.
2. **Swinnen SG, Hoekstra JB, De Vries JH:** Insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:s253–s259.

3. **Demssie YN, Younis N, Soran H:** The roll of insulin detemir in overweight type 2 diabetes management. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:553–560.
4. **Wajchenberg BL:** B–cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocrine Rev* 2007;28(2):187–218.
5. Massachusetts Medical Society: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes; the action to control cardiovascular risk in Diabetes study group. *N Engl J Med* 2008;358:3545–3559.
6. **Holman RR, Sanjoy P, Angelyn B, Matthews DR, Neil HA:** 10–year follow–up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care* 2010;33:s11–s49.
8. **Meneghini L:** Appropriate advancement of type 2 diabetes therapy. *J Fam Pract* 2007;56:10a–29a.
9. **Weng J et al.:** Effect of intensive insulin therapy on B–cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicenter randomized parallel–group trial. *Lancet* 2008;371:1753–1760.
10. **Raskin P et al.:** Initiating insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:260–265.
11. **Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D:** Translating the A_{1c} assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473–1478.
12. **Reinhard G, Bretzel UN, Landgraf W, Owens DR, Bradley C:** Once–daily basal insulin glargine vs. thrice–daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agent (APOLLO): an open randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:1073–1084.
13. **Drab S:** Translating clinical guidelines into clinical practice: role of the pharmacist in type 2 diabetes management. *J Am Pharm Assoc* 2009;49:e152–e162.
14. Federación Internacional de Diabetes: *Guía para el control de la glucosa posprandial*. 2007:3–29.

Reacciones de hipersensibilidad a la insulina

Martín Becerril Ángeles

INTRODUCCIÓN

La alergia a la insulina es una complicación que se presenta en menos de 1% de los pacientes tratados con insulina.¹

En los últimos años el uso de insulina humana ha disminuido los casos de alergia a la insulina.² La insulina humana es menos inmunogénica que la bovina y la porcina.

Las reacciones alérgicas causadas por la insulina se deben a los mecanismos de hipersensibilidad I, III y IV.³ En la actualidad se dispone de varias opciones de tratamiento para la alergia a la insulina que posibilitan una atención médica eficaz.⁴

DEFINICIÓN

La alergia a la insulina se presenta después de aplicar varias dosis, tiene diferentes manifestaciones clínicas y está mediada inmunitariamente por varios mecanismos de hipersensibilidad. El de tipo I, en el que participa la inmunoglobulina IgE, causa reacciones de presentación inmediata; el tipo III, mediado por complejos inmunitarios, se relaciona a reacciones locales tipo Arthus y enfermedad del suero generalizada; y el tipo IV, en el que participan linfocitos, causa reacciones de hipersensibilidad tardía.⁴

OBJETIVO

Describir la fisiopatología de la hipersensibilidad a la insulina, sus manifestaciones clínicas y su abordaje diagnóstico y terapéutico, que permitan a los lectores identificar los casos de alergia a la insulina e iniciar un tratamiento, o de ser necesario, derivar los pacientes a los especialistas o a niveles de atención médica adecuados.

MECANISMOS DE HIPERSENSIBILIDAD Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La composición proteica de sus dos cadenas, su peso molecular de 5 800 Da y su estructura terciaria confieren inmunogenicidad a la insulina humana.⁵ La insulina humana es menos inmunogénica que la de origen bovino o porcino, lo que se explica porque la insulina bovina difiere de la humana en tres aminoácidos y la porcina sólo en uno, además la cadena A de la porcina es idéntica a la humana.^{6,7}

Se han publicado casos de alergia a la insulina de origen animal desde que se inició su uso, pero a partir del decenio de 1960 se han identificado anticuerpos IgE específicos de insulina. Las insulinas altamente purificadas de finales del decenio de 1970 y la introducción posterior de insulina humana disminuyeron la síntesis de anticuerpos antiinsulina y las reacciones adversas locales y sistémicas.⁸

Los autoanticuerpos antiinsulina pueden detectarse en personas no tratadas con insulina pero con un riesgo mayor de desarrollar diabetes tipo 1, o en pacientes que han tenido enfermedades virales y fueron tratadas con varios medicamentos, o tienen enfermedades autoinmunitarias o síndromes paraneoplásicos. Algunos factores del huésped, como los haplotipos HLA-B15, DR4 y DR7 se han relacionado a una mayor síntesis de anticuerpos antiinsulina.^{9,10}

Reacciones de hipersensibilidad tipo I

Las reacciones alérgicas de tipo I son las más frecuentes. Se presentan de forma inmediata a la administración de insulina humana recombinante, por la unión de determinantes antigénicos (ausentes en la insulina endógena humana) o aditivos de la insulina a anticuerpos de clase IgE, lo que ocasiona la liberación de mediadores vasoactivos, principalmente desde células cebadas y basófilos, y se manifiestan con edema y eritema pruriginosos en el sitio de la inyección.^{11,12} Otras ve-

ces puede haber prurito palmar y plantar, eritema generalizado, urticaria, angioedema, y aun episodios graves de anafilaxia sistémica. La hipersensibilidad de tipo I puede presentarse en forma bifásica, con una fase tardía entre 4 y 6 h después de la reacción inicial. Este mecanismo de alergia suele ocurrir semanas después de iniciado el tratamiento con insulina o cuando se reanuda tras suspenderlo. Entre los aditivos de la insulina asociados a las reacciones alérgicas, la protamina tiene un efecto de adyuvante y el zinc cristalino modifica la estructura de la cadena B. Los casos de alergia a la insulina involucran la presencia de IgE específica sola o en combinación con IgG.^{11,12}

Reacciones de hipersensibilidad tipo III

La hipersensibilidad de tipo III a la insulina ocurre rara vez. Aparece como reacciones localizadas tipo Arthus por efecto de la liberación de mediadores vasoactivos, la fijación del complemento, infiltrado leucocitario y una respuesta inflamatoria por la formación de complejos inmunitarios. De 4 a 8 h después de inyectar la insulina se desarrollan localmente lesiones subdérmicas pequeñas, sensibles, o nódulos eritematosos que duran hasta 48 h. Las reacciones de enfermedad del suero están mediadas por IgG. Se ha descrito la presentación simultánea de reacciones tipo I y III. No se ha documentado que los complejos inmunitarios de insulina o los anticuerpos antiinsulina estén involucrados en el daño vascular o glomerular.¹³ Las lesiones de lipoatrofia que se presentaban en 20% de los pacientes tratados con insulinas no purificadas, ahora casi en desuso, se relacionaron con el depósito local de complejos inmunitarios.¹⁴

Reacciones de hipersensibilidad tipo IV

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV ocasionadas por insulina están mediadas por linfocitos T y se manifiestan como nódulos entre 8 y 12 h después de inyectar la insulina, y pueden persistir hasta una semana. Estas lesiones generalmente se presentan al inicio del tratamiento con insulina. Se ha publicado un caso de una mujer de 29 años de edad con diabetes tipo 1 quien desarrolló elevación de las enzimas hepáticas y edema de la vesícula biliar como manifestaciones de hipersensibilidad tardía relacionadas a la administración de protamina.^{3,15}

Otros autores han descrito reacciones tardías con un patrón histológico de vasculitis leucocitoclástica.¹⁶

Se conocen reacciones de hipersensibilidad para todos los análogos de la insulina humana, de acción rápida o lenta. En el caso de la insulina inhalada (Exubera®) no se han documentado reacciones alérgicas en los ensayos clínicos de las fases 2 y 3.¹⁷

DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A LA INSULINA

El diagnóstico de alergia a la insulina se basa en una historia clínica completa que considere los antecedentes familiares y personales atópicos, el tipo de insulina y su tiempo de aplicación, y las manifestaciones clínicas desarrolladas.¹⁸

Es importante verificar si las lesiones resultan de una técnica incorrecta de aplicación de la insulina, la antisepsia con el alcohol o una reacción alérgica al látex.¹⁸

Por medio de técnicas de laboratorio se pueden identificar anticuerpos de clase IgE e IgG específicos de insulina. Los anticuerpos IgE específicos tienen relevancia clínica cuando son iguales o mayores a la clase 2. La concentración de IgE antiinsulina puede ser 10 a 20 veces mayor en pacientes con antecedentes atópicos que en los no alérgicos.^{19,20} Los anticuerpos específicos de insulina de clase IgG4 se han descrito ocasionalmente como causa de reacciones alérgicas, pero su utilidad clínica es reducida.²¹ La presencia de anticuerpos antiinsulina en pacientes diabéticos que reciben insulina indica únicamente sensibilización, y tiene importancia clínica cuando hay manifestaciones locales o sistémicas de hipersensibilidad. Se han observado anticuerpos IgE antiinsulina en 28% de pacientes diabéticos sin síntomas de alergia a la insulina.²²

Las pruebas cutáneas de punción (*prick*) son de gran utilidad para confirmar hipersensibilidad tipo I a la insulina. En las pruebas se debe incluir la insulina (y sus aditivos) que se aplica al paciente y las preparaciones alternativas de insulina, un testigo positivo (histamina 10 mg/mL) y un testigo negativo (NaCl 0.9%).⁴ Entre los aditivos de la insulina, el sulfato de protamina es la causa más frecuente de reacciones alérgicas. Otros aditivos, como el zinc y el metacresol, también se han relacionado a respuestas alérgicas.²³ El látex de los tapones de los viales de insulina también puede ser la causa de reacciones alérgicas, y algunos autores sugieren su inclusión en las pruebas cutáneas.²⁴ Los resultados de las pruebas se miden 15 min después de la punción, y se consideran positivos si hay una roncha mayor de 3 mm o si son iguales o mayores al testigo positivo.⁴ Para obtener resultados confiables, el paciente debe evitar antihistamínicos al menos tres días antes de las pruebas cutáneas.

La cuantificación de complejos inmunitarios para el diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad de tipo III sólo se determina en laboratorios especializados o en protocolos de investigación.

Las reacciones por hipersensibilidad de tipo IV se pueden valorar en el consultorio mediante la aplicación de pruebas intradérmicas en el antebrazo con el tipo de insulina que usa el paciente.³ La lectura de los resultados es a las 48 y 72 h. La transformación blastoide o linfocitaria es una técnica de laboratorio para identificar hipersensibilidad tardía, pero su disponibilidad es muy limitada.

TRATAMIENTO DE LA ALERGIA A LA INSULINA

La forma más sencilla de resolver la alergia a la insulina es cambiar el tratamiento a hipoglucemiantes orales, pero en la vida real para los pacientes alérgicos a la insulina es indispensable su uso, y la primera línea de tratamiento es cambiar a otro tipo de insulina.⁴ Se recomienda utilizar las preparaciones de insulina con resultados negativos en las pruebas cutáneas. Cuando los aditivos son la causa de las reacciones adversas deberá prescribirse la preparación de insulina sin ese aditivo. En los casos de reacciones alérgicas locales se ha usado la inyección conjunta de 1 µg de dexametasona por cada unidad de insulina.²⁵ La aplicación de insulina mediante bomba de infusión continua ha permitido su uso regular al inducir tolerancia en pacientes previamente alérgicos, posiblemente por las dosis pequeñas liberadas de insulina.^{26,27}

Las alternativas de tratamiento incluyen a los análogos de insulina lispro, aspart y glargina, que por su disociación inmediata a monómeros parecen menos antigénicos y sin un riesgo mayor de reacciones alérgicas, aunque también se conocen casos de alergia. Los análogos de insulina de acción larga, glargina y detemir, han sido útiles en el tratamiento de alergia a la insulina, tal vez por la disolución lenta y constante de los precipitados subcutáneos de insulina, semejantes al efecto de la infusión continua subcutánea, pero hay reportes de casos de alergia.^{4,28}

Los esteroides sistémicos e inmunosupresores se han usado en el manejo de las reacciones sistémicas causadas por insulina, pero su utilidad está limitada por las reacciones adversas con el uso prolongado y porque no modifican el estado de hipersensibilidad. Estos medicamentos son de mayor beneficio en el tratamiento de la resistencia inmunitaria a la insulina.^{29,30}

En una paciente de 59 años de edad con diabetes tipo 1 y alergia grave a la insulina, con fracaso previo a la desensibilización con insulina y al tratamiento con inmunosupresores, se aplicó con éxito la combinación secuencial de rituximab y omalizumab.³¹ La plasmaféresis se ha manejado como un recurso temporal para eliminar complejos inmunitarios en la alergia tipo III a la insulina y en los episodios de enfermedad del suero.^{32,33}

Hay dos casos con buena respuesta al trasplante de páncreas por alergia sistémica a la insulina. Ambos pacientes cursaban con diabetes tipo 2, sin respuesta a otro tipo de insulina, inmunoterapia ni a esteroides sistémicos e inmunosupresores.^{34,35}

INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA CON INSULINA

La inmunoterapia específica ha demostrado su eficacia en pacientes alérgicos a la insulina. Este procedimiento induce la disminución de IgE sérica y favorece

la síntesis de anticuerpos IgG específicos, que no se asocian a resistencia a la insulina. La inmunoterapia es un recurso cuando las alternativas de tratamiento han fallado y persisten las reacciones alérgicas. Se recomienda que los pacientes que se someten a inmunoterapia con insulina se apeguen al tratamiento, ya que la tolerancia inducida se pierde al suspender las inyecciones de insulina. La inmunoterapia con insulina es eficaz para la hipersensibilidad de tipo I, pero no para III y IV.^{36,37} Debido al riesgo de desarrollar reacciones anafilácticas durante el procedimiento, la inmunoterapia se debe aplicar en pacientes hospitalizados y disponer de los recursos de atención médica necesarios.⁴

En pacientes que han tenido síntomas graves de alergia la dosis inicial recomendada es de 0.00001 unidades de insulina, con un incremento de diez veces en las dosis subsecuentes hasta llegar a una unidad, después 2, 4, 8, 12, 16 y 20 unidades. En caso de haber una reacción local, se repite la última dosis hasta que cese esa reacción y se continúa con las dosis subsecuentes. Si se presenta una reacción sistémica, se aplica la mitad de la última dosis y se continúa con el esquema. Durante la inmunoterapia debe haber un control de la glucemia con dieta y uso de hipoglucemiantes orales en los pacientes con diabetes tipo 2; en los casos con diabetes tipo 1 es necesario aplicar análogos de insulina con bomba de infusión, diferentes a la insulina de la inmunoterapia, tomando en cuenta que el procedimiento puede durar hasta dos días. Cuando se alcanzan las dosis altas de insulina es conveniente administrar una solución de glucosa al 10% para controlar la hipoglucemia.⁴

La infusión de insulina por vía intravenosa ha sido un recurso eficaz en los pacientes con alergia grave a la insulina que no responden a la inmunoterapia específica, a la inyección subcutánea continua con insulina lispro o a los antialérgicos orales.³⁸ Se puede usar una preparación de 100 U de insulina en 500 mL, con una bomba de infusión portátil a una velocidad de 5 a 10 mL/h, que se ajusta según la glucemia.⁴

CONCLUSIONES

La alergia a la insulina es un problema poco frecuente en la práctica médica, pero cuando se presenta puede ser grave. Cualquier tipo de insulina puede ocasionar reacciones alérgicas. Se dispone de varias opciones eficaces de tratamiento para continuar con el uso regular de insulina. Se recomienda la atención conjunta de los pacientes alérgicos a la insulina entre los médicos tratantes, endocrinólogos y alergólogos.

REFERENCIAS

1. **Federlin K, Kelcorsky H, Maser E:** Clinical aspects of immunity to insulin. En: Keck K,

- Erb P (eds.): *Basic and clinical aspects of immunity to insulin*. Berlin, Walter de Gruyter, 1981.
2. **Fernández L, Duque S, Montalbán C, Bartolomé B:** Allergy to human insulin. *Allergy* 2003;58:13–17.
 3. **De Shazo RD, Boehm TM, Kumar D, Galloway JA, Dvorak HF:** Dermal hypersensitivity reactions to insulin: correlations of three patterns to their histopathology. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:229–237.
 4. **Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M:** Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies *Allergy* 2008;63:148–155.
 5. **Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman GA:** *The pharmacological basis of therapeutics*. 9ª ed. New York: McGraw–Hill, 1996.
 6. **Scherthaner G:** Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulin. *Diabetes Care* 1993;16(Suppl 3):155–165.
 7. **Cutfield JF, Cutfield SM, Carne A, Emdin SO, Falkmer S:** The isolation, purification and aminoacid sequence of insulin from the teleost fish *Cottus scorpius* (daddy sculpin) *Eur J Biochem* 1986;158:117–123.
 8. **Patterson R, Lucena G, Metz R, Roberts M:** Reaginic antibody against insulin: demonstration of antigenic distinction between native and extracted insulin. *J Immunol* 1969;103:1061–1071.
 9. **Kahn CR, Mann D, Rosenthal AS, Galloway JA, Johnson AH, Mendell N:** The immune response to insulin in man: interaction of HLA alloantigens and the development of the immune response. *Diabetes* 1982;31:716–723.
 10. **Fineberg SE, Kawabata TT, Finco KD, Fountaine RJ, Finch GL, Krasner AS:** Immunological responses to exogenous insulin. *Endocrine Rev* 2007;28:625–652.
 11. **De Shazo RD, Mather P, Grant W, Carrington D, Frentz JM et al.:** Evaluation of patients with local reactions to insulin with skin tests and *in vivo* technics. *Diabetes Care* 1987;10:330–336.
 12. **Scherthaner G:** Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulin. *Diabetes Care* 1993;16(Suppl 3):155–165.
 13. **Charles MA, Ong K, Slater L, Golden M, Arquilla ER:** Immunologic implications of insulin delivery and the role of immune complexes in diabetic sequelae. *Diabetes Care* 1982;5(Suppl 1):88–92.
 14. **Reeves WG, Allen BR, Tattersall RB:** Insulin–induced lipoatrophy: evidence for an immune pathogenesis. *Br Med J* 1980;280:1500–1503.
 15. **Kawasaki F, Kamei S, Tatsumi F, Hamamoto SM, Tawaramoto K et al.:** Gallbladder edema in type 1 diabetic patient due to delayed–type insulin allergy. *Inter Med* 2009;48:1545–1549.
 16. **Mandrup PT, Molvig J, Pildal J, Rasmussen AK, Andersen L:** Leukocytoclastic vasculitis induced by subcutaneous injection of human insulin in a patient with type 1 diabetes and essential thrombocytopenia. *Diabetes Care* 2002;25:242–243.
 17. **Fineberg S, Kawabata T, Finco K, Liu C:** Antibody response to inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes: an analysis of initial phase II and III inhaled insulin (Exubera) trials and a two year extension trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3287–3294.
 18. **Akinci B, Yener S, Bayraktar F, Yesil S:** Allergic reactions to human insulin: a review of current knowledge and treatment options. *Endocr* 2010;37:33–39.
 19. **Patterson R, Mellies CJ, Roberts M:** Immunologic reactions against insulin. II IgE anti–insulin, insulin allergy and combined IgE and IgG immunologic insulin resistance. *J Immunol* 1973;110:1135–1145.

20. **Heding LG, Falholt K, Kristensen JS:** IgE specific for insulin–formation and clinical significance. En: Andreani D, Di Mario U, Federlin KF, Heding LG (eds.): *Immunology in diabetes*. London, Kimplom, 1984:235–244.
21. **Madero MF, Sastre J, Carnes J, Quirce S, Herrera PJJ:** IgG(4)–mediated allergic reaction to glargine insulin. *Allergy* 2006;61:1022–1023.
22. **Velcovsky HG, Federlin KF:** Insulin–specific IgG and IgE antibody response in type I diabetic subjects exclusively treated with human insulin (recombinant DNA). *Diabetes Care* 1982;5(Suppl 2):126–128.
23. **Bodtger U, Wittrup M:** A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases. *Diabetic Med* 2005;22:102–106.
24. **Roest MA, Shaw S, Orton DI:** Insulin–injection–site reactions associated with type I latex allergy. *N Engl J Med* 2003;348:265–266.
25. **Loeb JA, Herold KC, Barton KP, Robinson LE, Jaspan JB:** Systematic approach to diagnosis and management to biphasic insulin allergy with local anti–inflammatory agents. *Diabetes Care* 1989;12:421–423.
26. **Moyes V, Driver R, Croom A, Mirakian R, Chowdhury TA:** Insulin allergy in a patient with type 2 diabetes successfully treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2006;23:204–206.
27. **Radermecker RP, Scheen AJ:** Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:348–355.
28. **Durand GKN, Guillausseau N, Pecquet C, Gayno JP:** Glargine insulin is not alternative in insulin allergy. *Diabetes Care* 2003;26:2216.
29. **Richardson T, Kerr D:** Skin–related complications of insulin therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:661–667.
30. **Page KA, De Jardin S, Kahn CR, Kulkarni RN, Herold KC:** A patient with type B insulin resistance syndrome, responsive to immune therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:835–840.
31. **Yong PFK, Malik R, Arik S, Peakman M, Amiel S:** Rituximab and omalizumab in severe, refractory insulin allergy. *N Engl J Med* 2009;360:1045–1047.
32. **McLeod BC:** Therapeutic apheresis: use of human serum albumin, fresh frozen plasma and cryosupernatant plasma in therapeutic plasma exchange. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:157–167.
33. **Bayraktar F, Akinci B, Demirkan F, Yener S, Yesil S et al.:** Serum sickness–like reactions associated with type III insulin allergy responding to plasmapheresis. *Diabet Med* 2009;26:659–660.
34. **Oh HK, Provenzano R, Hendrix J, el–Nachef MW:** Insulin allergy resolution following pancreas transplantation alone. *Clin Transplant* 1998;12:593–595.
35. **Malaise J, Leonet J, Goffin E, Lefebvre C, Tennstedt D et al.:** Pancreas transplantation for treatment of generalized allergy to human insulin in type 1 diabetes. *Transplant Proc* 2005;37:28–39.
36. **Yokoyama H, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Kitagawa Y:** Insulin allergy: desensitization with crystalline zinc–insulin and steroid tapering. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:161–166.
37. **Matheu V, Pérez E, Hernández M, Díaz E, Darias R et al.:** Insulin allergy and resistance successfully treated by desensitization with aspart insulin. *Clin Mol Allergy* 2005;3:16.
38. **Asai M, Yoshida M, Miura Y:** Immunologic tolerance to intravenously injected insulin. *N Engl J Med* 2006;354:307–309.

Antidiabéticos: presente y futuro

*Lisndey Alamilla Lugo, Alejandro Sosa Caballero,
José Juan Torres Colores, Adolfo Cortés Morales,
Valentín Sánchez Pedraza, María de los Ángeles Tapia González*

OBJETIVO

Establecer un panorama general de los antidiabéticos disponibles en la actualidad para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, así como orientar al médico de primer contacto en estas terapias y reconocer futuros tratamientos con diferentes mecanismos de acción y sus aplicaciones.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad y debido al desarrollo cada vez mayor de herramientas terapéuticas para el control de diabetes mellitus tipo 2, el médico se ve inmerso en la búsqueda del fármaco más adecuado para cada tipo de paciente. Este rápido desarrollo de antidiabéticos requiere que el médico se mantenga en constante actualización, que quizá se pueda ver superada por la gran cantidad de información generada en diversas investigaciones, por lo que el presente capítulo tiene como finalidad establecer un panorama general de las terapias disponibles en el medio y sus principales aplicaciones y efectos secundarios, así como de algunas otras que se encuentran en desarrollo.

Existen diversas guías de tratamiento para los pacientes con DM2, pero la revisión de las mismas escapa al objetivo de este capítulo; sin embargo, algunas de las más representativas son las de la Asociación Estadounidense de Diabetes

(ADA) o la de la Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos (AACE). En la actualidad se recomienda el inicio de un antidiabético oral desde el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, en particular metformina si no hay contraindicación o intolerancia, junto con los cambios al estilo de vida, y no esperar a que fracasen los mismos para iniciar terapia.

Una manera práctica de abordar a los antidiabéticos es de acuerdo a su mecanismo de acción, teniendo así los siguientes grupos:

- Biguanidas.
- Sulfonilureas.
- Inhibidores de alfa glucosidasa.
- Análogos de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1).
- Inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa tipo IV (DPP4).
- Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2).
- Tiazolidinedionas.

BIGUANIDAS

Las biguanidas se empezaron a utilizar desde 1918; las primeras fueron fenformina y buformina, y ya han sido retiradas del mercado en la mayoría de los países.

La metformina es sin duda el antidiabético oral de primera línea quizá más utilizado en la actualidad. A través del tiempo ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, e incluso en intolerancia a carbohidratos, logrando una disminución de progresión hacia diabetes en alrededor de 30% de los pacientes. Si bien en algún tiempo su uso fue cuestionado debido a los efectos adversos, actualmente la gran mayoría de los estudios de investigación encaminados al desarrollo de nuevas moléculas indican que los tratamientos son comparados y combinados con metformina.

Mecanismo de acción

Inhibe la producción hepática de glucosa, probablemente a través de un efecto sobre la AMP–cinasa. Mejora la captación periférica a la glucosa en ausencia de incremento de los niveles de insulina, por lo que comúnmente se le clasifica como un sensibilizador periférico a insulina. Otros efectos favorables no relacionados con la disminución de los niveles de glucosa son una leve pérdida de peso, modesta mejoría de los lípidos, y mejoría de los marcadores de inflamación, de la función endotelial y de la fibrinólisis.¹⁻³

Posterior a su absorción, 90% se elimina a través de la orina en un promedio de 6.2 h. El promedio de reducción de hemoglobina glucosilada es de 1.2%. Su uso está aprobado en monoterapia o en combinación.

La dosis máxima a utilizar es de 2 400 mg/día; se inicia con dosis pequeñas de 500 a 1 500 mg/día posterior a los alimentos, hasta alcanzar el efecto deseado; también puede disminuir ligeramente la LDL y los triglicéridos.⁴

Su efectividad en reducir la hemoglobina glucosilada A_{1c} es similar a las de otros antidiabéticos. Sus ventajas son que sólo se llega a producir hipoglucemia muy rara vez y que ha demostrado tener beneficios cardiovasculares directos.⁵⁻⁷

Es un medicamento muy seguro, y rara vez se logran asociar efectos secundarios graves; algunos reacciones incluyen molestias gastrointestinales, como diarrea, náusea, distensión y vómito; en caso de uso prolongado y a dosis altas se ha asociado deficiencia de vitamina B₁₂.^{8,9}

La acidosis láctica es una entidad muy rara, la cual se evita al no dar metformina en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada, insuficiencia cardíaca o hepática, y debe suspenderse 48 h previas a un tratamiento quirúrgico.¹⁰

Está contraindicada en mayores de 75 años de edad con depuración de creatinina menor a 60 mL/min, en varones con creatinina sérica mayor o igual a 1.5 mg/dL y en el caso de mujeres a partir de 1.4 mg/dL, y en cualquier condición que predisponga a la acidosis láctica.

Se recomienda suspender antes y en forma transitoria cuando se va a realizar un estudio radiográfico con medio de contraste, y reiniciar a las 48 h, de no haber deterioro de la función renal.

Un metaanálisis reciente ha demostrado reducción en la presencia de cáncer en aquellos diabéticos tipo 2 que se medican con metformina, especialmente colorrectal y de páncreas.^{11,12}

SULFONILUREAS

Las sulfonilureas actúan en la célula beta secretando insulina del páncreas.¹³

Indicaciones

En el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, ya sea como monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales o insulina. Su empleo como monoterapia sólo ataca la disminución en la secreción de insulina, que es una de las causas de la hiperglucemia, pero no afecta la resistencia a la insulina, por lo que es mejor utilizarlas siempre que sea posible junto con un sensibilizador de insulina.¹⁴

Cuadro 26–1 Clasificación de las sulfonilureas**Primera generación**

- Acetohexamida
- Clorpropamida
- Tolbutamida
- Tolazamida

Segunda generación

- Glipizida
- Glicazida
- Glibenclamida (gliburida)
- Glimepirida

Historia

La primera sulfonilurea se comercializó en 1957, y por tanto son los antidiabéticos orales más antiguos y siguen siendo uno de los más utilizados en el mundo. Como ejemplo, en EUA representan la tercera parte de todas las prescripciones.¹⁵

Clasificación y estructura química

Las sulfonilureas se dividen en dos clases (cuadro 26–1): las llamadas de primera generación, las cuales han caído en desuso, y las de segunda generación, de mayor potencia y mejor tolerabilidad. En la figura 26–1 se muestra la estructura química básica de una sulfonilurea.^{16,17}

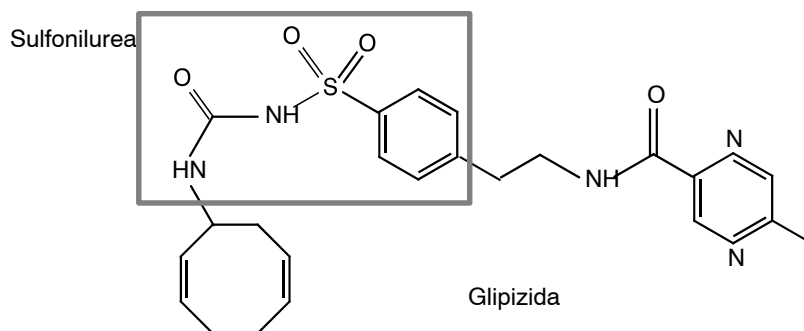


Figura 26–1. En el recuadro gris se muestra la estructura química básica, común a todas las sulfonilureas. Las sulfonilureas contienen un núcleo central compuesto por una S-fenilsulfonilurea y varios grupos laterales sobre el grupo urea del extremo N terminal.

Mecanismo de acción

Estos agentes estimulan la liberación de insulina por su unión a un receptor específico en la superficie de las células beta del páncreas (subunidad SUR1 de los canales de potasio sensibles a ATP).

La unión a estos receptores bloquea el flujo de potasio al interior de la célula beta. La despolarización de membrana abre los canales de calcio dependientes de voltaje. La entrada de calcio favorece la exocitosis de los gránulos de insulina preformada. Es importante señalar que las sulfonilureas no estimulan la síntesis de insulina.¹³⁻¹⁷

Las sulfonilureas pueden unirse a otros tipos de receptores SUR presentes en tejidos extrapancreáticos (cerebro, miocardio, músculo liso vascular).

Actualmente hay poca evidencia de que las sulfonilureas ejerzan algún efecto extrapancreático clínicamente significativo en seres humanos. Existe temor de que la unión de las sulfonilureas a los receptores SUR2A/Kir 6.2 en el miocardio impida la hiperpolarización cardioprotectora producida por el influjo de potasio en situaciones de isquemia. Esto se conoce como precondicionamiento isquémico, y podría provocar infartos con mayor extensión.¹⁸

Algunos investigadores consideran que la constante secreción de insulina estimulada por las sulfonilureas pudiera agotar más rápidamente la reserva funcional de células β y provocar apoptosis, pero esto no ha sido demostrado fehacientemente *in vivo*.¹⁹

Farmacocinética

Las sulfonilureas difieren entre sí en sus propiedades farmacocinéticas. En general todas son transportadas en el plasma unido a proteínas, especialmente la albúmina, en 90 a 99%. Son metabolizadas en el hígado y eliminadas en la orina (cuadro 26-2). La mayoría de las sulfonilureas son más efectivas cuando se administran media hora antes de la comida. Todas las sulfonilureas se absorben muy bien por vía oral. Atraviesan la barrera placentaria y pasan a la leche materna.¹³⁻¹⁷

Reacciones adversas

La más frecuente es la hipoglucemia en 1 a 2% de los pacientes, y el aumento de peso (de 1 a 4 kg por año). No parecen restablecer el defecto en la secreción temprana de insulina característico de los sujetos con DM2, más bien aumentan la secreción de insulina en su fase tardía. Esto favorece la aparición de hipoglucemia en ayuno y durante el posprandio.²⁰

Cuadro 26–2. Principales características de las sulfonilureas actualmente disponibles

Sulfonilurea	Dosis inicial	Dosis máxima	Dosis máxima efectiva	Duración del efecto	Vía de eliminación
Glibenclamida	2.5 mg/día	20 mg	10 a 15 mg/d	> 24 h	50% renal 50% bilis
Glicazida	40 a 80 mg/d	320 mg	160 mg/día	12 h	80% renal 20% bilis
Glipizida	2.5 a 5 mg/d	40 mg/día	20 mg/día	6 a 12 h	80% renal 20% bilis
Glimepirida	1 mg/día	8 mg/día	4 mg/día	> 24 h	60% renal 40% bilis

Pueden provocar molestias gastrointestinales ligeras, las cuales disminuyen incrementando gradualmente la dosis, y reacciones de hipersensibilidad de diversos tipos, localizadas o generalizadas, pero en general son poco frecuentes.

Para disminuir el riesgo de hipoglucemia

Ciertas situaciones incrementan el riesgo de hipoglucemia con el uso de sulfonilureas, como en sujetos con edad avanzada, falla hepática o renal, pobre estado nutricional, uso concomitante de alcohol, y uso combinado con algunos fármacos: warfarina, cloranfenicol, trimetoprim–sulfametoxazol, digoxina y betabloqueadores.

Esta última familia puede atenuar los síntomas de hipoglucemia.

Eficacia

Todas las sulfonilureas, tanto de primera como de segunda generación, son igual de efectivas para reducir los niveles de glucosa a dosis máxima terapéutica. La reducción de los niveles de glucosa oscila entre 50 a 60 mg y de hemoglobina glucosilada en 1.5 a 2%.

Algunos pacientes no responden desde el principio al uso de sulfonilureas a dosis máximas. Esto se conoce como falla primaria. Usualmente son sujetos delgados y con bajos niveles de insulina.

Otros pacientes responden inicialmente, pero el efecto se pierde con el paso del tiempo a una tasa de 5 a 7% por año. A esto se le denomina falla secundaria.^{20,21}

Las sulfonilureas son ineficaces en pacientes con diabetes autoinmunitaria latente del adulto (LADA) y en fases tardías de la evolución de la diabetes mellitus tipo 2, cuando existe muy poca reserva funcional de células beta.²¹

Contraindicaciones

No debe utilizarse durante el embarazo o la lactancia, en diabetes mellitus tipo 1, en pacientes con crisis agudas de hiperglucemia, enfermedades intercurrentes como el infarto agudo del miocardio, o una enfermedad cerebrovascular, ni en pacientes con insuficiencia hepática y renal avanzadas.

Perfil del paciente con diabetes mellitus tipo 2 candidato a sulfonilureas, y recomendaciones sobre su uso

Son fármacos antidiabéticos muy efectivos y de menor costo, pero con el inconveniente del incremento del riesgo de hipoglucemia, probable asociación con una mayor extensión de un infarto del miocardio, y la ganancia de peso.²²

Actualmente las sulfonilureas siguen siendo consideradas en el algoritmo de manejo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como una de las terapias mejor validadas. Se recomienda su uso en pacientes adultos jóvenes con diabetes tipo 2, idealmente sin obesidad, que no toleren o no hayan respondido al uso de metformina y que aún posean reserva funcional de células beta (diabetes tipo 2 de inicio reciente). Se recomienda iniciar con dosis bajas y aumentar la dosis a intervalos de dos a tres semanas. Por su vida media se recomienda una sola dosis al día por la mañana. Si se requiere de dosis mayores se añadirá una toma antes de la cena, con la finalidad de disminuir la producción hepática de glucosa durante la noche.²³

La glibenclamida es una sulfonilurea potente. Se encuentra en dosis de 2.5 y 5 mg. Existen formulaciones micronizadas que aumentan su biodisponibilidad. Su vida media en plasma es corta, 1 a 2 h, pero es secuestrada por las células beta del páncreas, lo que hace que sus efectos se prolonguen hasta por 24 h. Puede administrarse en una sola dosis al día. La dosis inicial recomendada es de 2.5 mg al día. La dosis máxima efectiva son 15 mg al día; dosis mayores a esto agregan poco beneficio extra e incrementan sus riesgos. Dosis mayores de 20 mg no son recomendables, y pueden incluso empeorar la hiperglucemia.

La glimepirida tiene una menor afinidad por los receptores SUR2A en el miocardio, por lo que se prefiere su uso en sujetos con elevado riesgo cardiovascular. Está demostrado que la ganancia de peso y el número de hipoglucemias son menores con glimepirida, cuando se compara con glibenclamida.

La glimepirida logra un efecto hipoglucemiante con la dosis más baja de cualquier compuesto sulfonilurea. Se ha sugerido que tiene efectos extrapancreáticos, como una translocación de los transportadores GLUT4 en tejido muscular y una mayor captación de glucosa por los tejidos, y que mejora la sensibilidad a la insulina. Esto se ha demostrado en estudios *in vivo* e *in vitro*. Los sujetos tomando glimepirida tienen menores niveles de insulina plasmática y de péptido C, comparados con los que toman glibenclamida.^{24,25}

La glipizida tiene una vida media corta y menor efecto hipoglucemiante, por lo que sería la sulfonilurea de elección en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 de edad avanzada. Se absorbe muy rápidamente y es segura en sujetos con falla renal leve (depuración de creatinina mayor a 30 mL/min).

En el cuadro 26-2 se muestran las características principales de las sulfonilureas actualmente disponibles.

En conclusión, las sulfonilureas son consideradas actualmente como terapias adecuadamente validadas en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2. La correcta valoración de los pacientes determinará la elección del tipo de sulfonilurea a utilizar, con base en sus propiedades farmacocinéticas, la duración del efecto, el tiempo de evolución de la diabetes, la edad y las enfermedades concomitantes.

ACARBOSA

Antidiabético oral perteneciente al grupo de los inhibidores de las α -glucosidasas. Fue desarrollado a partir de 1990, y es esencialmente distinto por intervenir en la glucemia posprandial.

Mecanismo de acción

Inhibe las α -glucosidasas, enzimas intestinales del borde en cepillo destinadas a romper los enlaces α -glucosídicos de los disacáridos procedentes de la digestión inicial de azúcares, dextrinas y almidones complejos, que llegan al intestino a través de la dieta para transformarlos en monosacáridos absorbibles. Dicha inhibición, que es competitiva y reversible, resulta en la disminución de monosacáridos disponibles para absorción, empobreciendo su paso a la circulación y disminuyendo las concentraciones circulantes de los mismos, en particular de glucosa. El principal efecto resultante es disminuir la hiperglucemia posprandial, conocido factor metabólico de descontrol, que explica en gran parte la evolución de las complicaciones de la diabetes.²⁴⁻²⁷

La acarbosa es una seudotetramaltosa de origen bacteriano (*Actinoplanes utahensis*), compuesta de un ciclitol insaturado ligado α -glucosídicamente a un amino azúcar y a dos moléculas de glucosa a través de enlaces α -1-4 glucosídicos. Debido a su tamaño se absorbe menos de 1% e inhibe funcionalmente a las α -glucosidasas intestinales que deberían desdoblar los disacáridos, los oligosacáridos y los polisacáridos a monosacáridos para su absorción: inhibe la glucoamilasa 82%, sacarasa 68%, maltasa 31.2%, isomaltasa 8% y lactasa 0%. Gracias

a su acción equilibrante sobre la absorción de azúcares, las oscilaciones circadianas de la glucemia son menores y disminuyen su nivel. No produce hiperinsulinemia, acidosis láctica, ganancia ponderal ni hipoglucemia.²⁴ Se le atribuye además leve efecto de disminución de los triglicéridos.³⁰

La dosis recomendada para la acarbosa es de 50 a 100 mg masticada con el primer bocado de cada alimento, y la dosis máxima es de 300 mg/día.

Efectos adversos

Durante su administración deberán vigilarse los efectos secundarios a nivel del tubo digestivo, resultantes de la falta de digestión de polisacáridos y de su desdoblamiento distal colónico bacteriano (diarrea, meteorismo, náusea y vómito). Aunque no hay absorción de acarbosa, se recomienda precaución al utilizarla en pacientes con falla renal. Los antiácidos, las enzimas digestivas y la colestiramina disminuyen su efecto terapéutico. Sus contraindicaciones son la lactancia y los trastornos crónicos digestivos.³¹

Eficacia

Tiene capacidad para disminuir la glucemia de ayuno entre 20 a 40 mg/dL, la glucemia posprandial hasta en 40 a 80 mg/dL, y mejora también los valores de hemoglobina glucosilada A_{1c} entre 0.5 a 1%.²⁴ Por ello, su principal indicación es en el control de diabetes tipo 2, en monoterapia o en combinación con prácticamente cualquiera otra modalidad de control glucémico, incluyendo por dieta y ejercicio, insulino terapia, sulfonilureas, tiazolidinedionas e inhibidores DPP4, entre otros. La combinación con metformina es quizá la menos recomendable, por la potenciación de los efectos colaterales gastrointestinales de ambos fármacos. Comentario aparte lo representa el uso preventivo de acarbosa en personas con intolerancia a carbohidratos para frenar el desarrollo de diabetes, pues diversos estudios diseñados para este fin han demostrado razonablemente dicho potencial preventivo con acarbosa en estas poblaciones y su accesible costo, que le hace más viable que otras terapias para este propósito.³¹⁻³³

FÁRMACOS QUE ACTÚAN CON EL EFECTO INCRETINA

Es bien conocida la participación del incremento en la producción hepática de glucosa, disminución en la captación periférica de la misma y disfunción de cé-

lula β como parte del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, en los últimos años se ha retomado la importancia de la participación del eje entero–pancreático en el desarrollo de DM2.

Se ha descrito al efecto incretina como un incremento tanto en la concentración de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP–1) como de polipéptido insulino–trópico dependiente de glucosa (GIP) producidos en las células (L y K del intestino, respectivamente) en respuesta a una dosis de 75 g de glucosa oral y a la ingesta de alimentos mixtos.

La participación de GLP–1 en el metabolismo de carbohidratos ha sido documentada al mostrar receptores para el mismo en la célula beta; el efecto de GLP–1 es favorecer la secreción de insulina y disminuir la secreción de glucagón, de esta manera se logra mejor captación de glucosa por los tejidos periféricos y disminuye la gluconeogénesis.³⁴

Otros efectos de GLP–1 son: disminución en el vaciamiento gástrico, apetito y absorción de grasas.³⁴

En diabéticos tipo 2 el efecto incretina está marcadamente disminuido.³⁵

Con base en estos conocimientos se han establecido nuevas estrategias terapéuticas, como el desarrollo de:

- a. Agonistas del receptor de GLP–1 (exenatida).
- b. Análogos de GLP–1 (liraglutida).
- c. Inhibidores de dipeptidil–peptidasa tipo IV (IDPP–IV), que es la enzima responsable de la degradación de incretinas. En México están disponibles: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina.

Inhibidores de DPPIV

Son antidiabéticos orales de reciente introducción en México. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la degradación de GLP1, por medio de la inhibición de la DDP IV, logrando restablecer un efecto incretina. Su eficacia para disminuir los niveles de hemoglobina glucosilada es de alrededor de 1%. Son altamente selectivos para dipeptidil–peptidasa IV (DPP–IV). Logran un mejor efecto en la disminución de hemoglobina glucosilada y de concentraciones de glucosa, así como el mantenimiento en el control metabólico al administrarse en terapia combinada con otros antidiabéticos, como metformina. Presentan un menor riesgo de hipoglucemia en monoterapia, similar a placebo.

Los que están disponibles actualmente son:

Sitagliptina

- a. Eficacia. Se ha reportado disminución en las concentraciones de hemoglobina glucosilada y glucosa de ayuno a las 12 semanas de inicio de tratamien-

to con 100 mg diarios en terapia combinada con metformina. Incremento en lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) y disminución de colesterol, triglicéridos y colesterol no HDL a la semana 24 de tratamiento.

- b. Seguridad. Generalmente es bien tolerada. La incidencia de hipoglucemia, comparada con placebo, no es estadísticamente significativa. Los principales efectos adversos reportados en los ensayos clínicos son: nasofaringitis, infecciones de tracto urinario, artralgia, lumbalgia, tos.³⁶
- c. Se ajusta a 50 y 25 mg al día en caso de falla renal.

Vildagliptina

- a. Eficacia. En monoterapia reduce las concentraciones de hemoglobina glucosilada 1% y tiene efecto neutro en el peso. Disminución de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), triglicéridos, colesterol total e incremento de HDL-c. La mejor respuesta se observa con 50 mg dos veces al día en terapia combinada con metformina.
- b. Seguridad. Los principales efectos adversos reportados en ensayos clínicos son infecciones respiratorias, discinesia, sinusitis. La hipoglucemia es muy rara (0.4 a 0.8%).³⁷

Saxagliptina

- a. Eficacia. Se observa disminución importante en los niveles de hemoglobina glucosilada, glucosa de ayuno y posprandial con 5 mg diarios a las 24 semanas de tratamiento en terapia combinada con metformina. Tiene efecto neutro en el peso.
- b. Seguridad. Generalmente es bien tolerada, y el reporte de hipoglucemias no es mayor al reportado con placebo. Los principales efectos adversos reportados son nasofaringitis, cefalea, diarrea, infección de vías urinarias.³⁸

La linagliptina tiene depuración de 85% por vía hepática, por lo que no requiere ajustes, aun con falla renal. La dosis recomendada es de 5 mg al día. No se recomienda en menores de edad.

INCRETINAS

El rol del tracto gastrointestinal en la regulación de la secreción de insulina es sustancialmente elevado en respuesta a la glucosa oral, comparado con la administración de glucosa intravenosa; esta diferencia es conocida como efecto incretina.

Las células endocrinas L y K del intestino producen dos péptidos: péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa (GIP), respectivamente; esto es en respuesta a una dosis de 75 g de glucosa oral o a la ingesta de alimentos mixtos, y también se secretan con rapidez después de la ingesta por estímulo neurológico. El GLP-1 es el responsable del mayor efecto incretina sobre la función de las células beta pancreáticas, estimulando la secreción de insulina y reduciendo la secreción de glucagón posprandial por parte de las células alfa.^{39,40}

Los mimetizadores y los análogos de GLP-1 tienen otras acciones, como enlentecer el vaciamiento gástrico y atenuar el apetito, promoviendo la saciedad, con la subsecuente estabilización de las concentraciones séricas de glucosa. La disminución de peso corporal puede alcanzar de 2 a 3 kg a los seis meses de tratamiento. Los fármacos con efecto incretina pueden preservar la función de la célula β .⁴¹

Debido a que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen deficiencia de GLP-1, son incapaces de reducir la secreción de glucagón después de los alimentos para minimizar las excursiones de glucosa posprandial.

El GLP-1 nativo es rápidamente inactivado por la acción de las enzimas proteolíticas dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) en los primeros minutos de su administración (1 a 1.5 min).⁴¹

Se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas con base en el efecto incretina: los mimetizadores y análogos del péptido similar al glucagón 1, los cuales son de larga acción y resistentes a la degradación de las enzimas DPP-4.

Los análogos de GLP1 tienen efectos en el sistema cardiovascular, provocando vasodilatación y mejorando la función endotelial y miocárdica. A nivel renal provocan natriuresis y aumento de la diuresis.⁴¹

Las diferencias con IDPP4 son que los agonistas y miméticos de GLP-1 tienen niveles farmacológicos, no dependen de la secreción de GLP-1 nativo y su eficacia en el control glucémico es mayor; pueden presentar náusea o efectos gastrointestinales; hay pérdida de peso y su aplicación es subcutánea.⁴¹

Exenatida

Fue aislada de las glándulas exocrinas salivales del monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*). Se utiliza de forma inyectada a nivel subcutáneo, es DPP-4 resistente, con una vida larga con un promedio de 3.3 a 4 h y las concentraciones permanecen elevadas por más de 6 h después de su aplicación; una dosis de 5 μ g dos veces al día y después 10 μ g dos veces al día durante seis meses reduce la HbA_{1c} en 1% y favorece una pérdida de peso de 2 kg; si se utiliza por un periodo de 18 meses la pérdida de peso puede ser de 4.4 kg. Más de 45% de los pacientes experi-

mentó náusea transitoria, vómito o diarrea. La exenatida ha mostrado beneficios si se utiliza en etapas tempranas de la diabetes mellitus tipo 2.⁴²

Está indicado como monoterapia o como adyuvante a metformina, sulfonilurea o tiazolidinediona solas o en combinación. Está contraindicada en casos de hipersensibilidad. Diarrea, náusea y vómito moderados son los efectos secundarios más frecuentes. La presencia de hipoglucemia se ha relacionado cuando está asociado a metformina o sulfonilurea. Dentro de las complicaciones raras está la pancreatitis aguda.⁴³

La aparición de anticuerpos contra exenatida en 38% fueron títulos bajos que no afectaron su respuesta clínica; en 6% los títulos fueron altos, y en la mitad de ellos sí pareció haber una disminución del efecto terapéutico. Se inicia con dosis de 5 µg dos veces al día subcutáneo (muslo, abdomen o brazo) una hora antes de alimentos, con al menos 6 h de intervalo entre las aplicaciones; con base en la respuesta, la dosis se puede incrementar al mes a 10 µg dos veces al día.⁴⁵

Liraglutida (DNA recombinante)

Está indicado como monoterapia o combinado metformina, sulfonilurea, tiazolidinediona solos o en combinación.⁴⁴

Es un análogo de GLP-1 con una homología de 97%, que puede unirse no covalentemente a la albúmina; se administra una vez al día en aplicación subcutánea, con una vida de 10 a 14 h; en diferentes estudios multicéntricos se encuentran en titulación varias dosis.

Se aplica 0.6 mg una vez al día al menos una semana, y después 1.2 o 1.8 mg con base en la respuesta clínica. No se recomienda el ajuste de dosis por edad, aunque la experiencia clínica en mayores de 75 años de edad es limitada, ni con insuficiencia renal leve, y en casos de moderada la experiencia es limitada, pero la liraglutida no se recomienda en caso de insuficiencia renal grave. Tampoco se recomienda su uso en niños, embarazo ni lactancia.⁴⁵

Las reacciones adversas más comunes son náusea y diarrea al inicio de la terapia, las cuales disminuyen en las siguientes semanas. Las hipoglucemias se presentan cuando se asocian con sulfonilurea. 8.6% desarrolló anticuerpos, pero no afectaron su eficacia terapéutica. La pancreatitis aguda se presenta en menos de 0.2% de los pacientes en estudios clínicos. La presencia de complicaciones en tiroides por el aumento de las concentraciones de calcitonina y bocio fueron de 6.8, 10.9 y 5.4 por cada 1 000 años sujetos de exposición vs. placebo 6.4, 10.7 y 2.1 por cada 1 000 años sujeto de exposición, por lo que es probable que la relevancia en humanos sea muy bajo, pero no puede excluirse por completo.⁴⁷

El lixisenatide está recientemente aprobado. Se administra una vez al día. Inicialmente 10 µg por 14 días, después 20 µg diario una hora previa al desayuno

o la comida. Se usa como monoterapia o combinado con metformina, sulfonilurea, tiazolidinediona o insulina basal.

No se debe utilizar en niños, embarazadas ni en la lactancia. Los efectos secundarios son similares a otros análogos de incretina.⁴⁶

TIAZOLIDINEDIONAS

Son fármacos hipoglucemiantes orales que sensibilizan los tejidos periféricos a la insulina. Se unen con un receptor nuclear denominado receptor activado de la proliferación del peroxisoma gamma (PPAR- γ). El receptor PPAR- γ se encuentra a su máxima concentración en los adipocitos, pero se expresa a concentraciones más bajas en muchos otros tejidos.

Los agonistas de este receptor promueven la diferenciación del adipocito y pueden decidir de manera indirecta la resistencia a la insulina al incrementar la captación y el almacenamiento de los ácidos grasos; además afectan a la expresión de varios genes que regulan la liberación de adipocinas (resistina y adiponectina) de los adipocitos. La secreción de adiponectina es estimulada, la cual sensibiliza los tejidos a los efectos de la insulina y la secreción de resistina es inhibida, lo cual inhibe la resistencia a la insulina.

Los efectos observados de las tiazolidinedionas incluyen incremento en la expresión del transporte de glucosa (GLUT-1 y GLUT-4), disminución en las concentraciones de ácidos grasos libres, decremento de la producción de glucosa hepática, e incremento en la diferenciación de preadipocitos a adipocitos. Este tipo de fármacos no causan hipoglucemia.

La troglitazona fue el primer fármaco en esta clase y se utilizó ampliamente en la clínica. Por desgracia, casi 1.9% de los pacientes que lo tomaban desarrollaron elevaciones de las enzimas hepáticas tres veces por arriba de lo normal, llegando a la insuficiencia hepática si se continuaba con el uso del medicamento, presentando incluso la muerte. Por tanto, el fármaco se retiró del uso clínico.

Se dispone comercialmente de pioglitazona, que es eficaz como monoterapia en combinación con cualquiera de las líneas terapéuticas para DM2. Cuando se utilizan como monoterapia, estos fármacos disminuyen la HbA_{1c} en casi uno a dos puntos porcentuales.⁴⁷

Farmacocinética

Se metabolizan por acción de CYP2C8 y CYP3A4. Se eliminan en 25% por la bilis y en 75% por la orina.

Eficacia

El tratamiento con TZD en monoterapia consigue descensos que oscilan entre 0.4 y 1.5 de HbA_{1c}, según distintos ensayos. Se consiguen mejores respuestas en pacientes con menor tiempo de evolución de su diabetes mellitus. Si se asocia a sulfonilureas mejora la HbA_{1c} en 1%, y 1.2% en el descenso cuando se administra junto con metformina.

Con el uso de pioglitazona se incrementa de forma significativa el colesterol HDL, debido a su mayor afinidad por el receptor de PPAR α .

Indicación y posología

Las glitazonas están indicadas para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no consiguen un control adecuado con medidas higiénico–dietéticas. También se pueden asociar a sulfonilureas o metformina, para conseguir los objetivos terapéuticos deseados. La dosis de pioglitazona es de 15 a 45 mg al día.

Contraindicaciones y efectos secundarios

Las tiazolidinedionas están contraindicadas en pacientes con daño hepático, si tienen valores de TGO 2.5 veces superiores a los límites de normalidad, y cuando hay insuficiencia cardíaca, debido a la preocupación por la retención de líquidos, que puede empeorar los síntomas de ese padecimiento. La mayoría de los estudios reportan un mayor número de hospitalizaciones relacionadas con insuficiencia cardíaca en estos pacientes.

Debido al incremento del riesgo cardiovascular se limitó el uso de rosiglitazona, hasta prácticamente dejar de comercializarse.⁴⁸

El efecto secundario más frecuente es el edema periférico en 4%, y es más frecuente en los individuos que habían sido tratados con insulina. No hay aumento en la tensión arterial; las glitazonas se acompañan de aumento de peso de 1 a 2 kg, pudiendo llegar hasta 3.5 kg en pacientes que lo utilizaron por periodos más prolongados; este aumento de peso es a expensas de la redistribución de grasa visceral a subcutánea. También se ha encontrado una pequeña reducción del hematócrito y la osteoporosis distal, y se estudia una probable asociación con cáncer de vejiga.

En los pacientes tratados con glitazonas se recomienda monitorear las enzimas hepáticas cada dos meses durante el primer año.⁴⁹

NUEVAS TERAPIAS

Una nueva alternativa es el desarrollo de agentes con una capacidad selectiva para bloquear los cotransportadores sodio/glucosa (SGLT2) localizados en el túbulo proximal del riñón, con la finalidad de disminuir la reabsorción de glucosa e inducir su eliminación a través de la excreción urinaria.

Los estudios preclínicos han mostrado que la inhibición de SGLT2 disminuye los niveles de glucosa, independientemente del uso de la insulina.^{50,51}

El papel del riñón en la regulación de la glucosa

El riñón tiene un papel central en el metabolismo de la glucosa a través de la producción, utilización y reabsorción desde el filtrado glomerular de la glucosa. Aproximadamente 180 g de glucosa se filtran libremente por los glomérulos renales cada día; prácticamente en condiciones normales toda la glucosa filtrada es reabsorbida de regreso a la circulación a través de los túbulos proximales, con solamente 500 mg excretados en la orina durante 24 h. Debido a que una gran proporción de la glucosa total es filtrada y reabsorbida cada día, se ha puesto mayor interés en el riñón para que pueda ser un objetivo potencial terapéutico en la diabetes mellitus tipo 2.

Dapagliflozina y canagliflozina

Es un inhibidor altamente selectivo de SGLT2 que ha mostrado eficacia solo o en combinación con metformina para reducir la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2.^{46,47} Los eventos adversos que se han reportado son hipotensión arterial con la dosis de 20 mg, infecciones de vías urinarias e hiperazoemia prerrenal con dosis de 10 mg.

REFERENCIAS

1. **Hundal R, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V *et al.***: Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000;49:2063–2069.
2. **Kronenberg HM**: *Endocrinología*. 11ª ed. España, Elsevier, 2004:1378.
3. **Vázquez Martín A, Oliveras Ferraros C, del Barco S, Martín Castillo B, Menéndez JA**: The antidiabetic drug metformin: a pharmaceutical AMPK activator to overcome breast cancer resistance to HER2 inhibitors while decreasing risk of cardiomyopathy. *Ann Oncol* 2009;20:592–595.
4. **Guimaraes C**: Tolerability and effectiveness of fluoxetine, metformin and sibutramine in

- reducing anthropometric and metabolic parameters in obese patients. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:6.
5. **Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR:** Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002; 137:25–33.
 6. **Selvin E, Bolen S, Yeh HC et al.:** Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:2070–2080.
 7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood–glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
 8. **Gilligan M:** Metformin and vitamin B₁₂ deficiency. *Arch Intern Med* 2002;162:484–485.
 9. **Ting R, Szeto C, Chan M, Ma K, Chow K:** Risk factors of vitamin B₁₂ deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006;166:1975–1979.
 10. **Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E:** Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta–analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2594–2602.
 11. **Soranna D, Scotti L, Zambon A, Bosetti C, Grassi G et al.:** Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta–analysis. *Oncologist* 2012;17: 813–822. Epub 2012 May 29.
 12. **Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M:** Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta–analysis. *PLoS One* 2012;7(3):e33411. Epub 2012 Mar 20.
 13. **Gardner DG, Shoback D:** *Greenspan's basic and clinical endocrinology*. 8ª ed. San Francisco, McGraw–Hill, 2007:1010.
 14. **Feinglos MN, Bethel MA:** Type 2 diabetes mellitus. An evidence–based approach to practical management. En: Durhan NC (ed.): *Contemporary endocrinology*. Conn PN Series. Humana Press, 2008:407.
 15. **Unger J:** *Diabetes management in the primary cares setting*. 1ª ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007:706.
 16. **Camacho PM, Gharib H, Sizemore GW:** Evidence–based endocrinology. 2ª ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007:292.
 17. **Kahn CR, Weir G, King G, Jacobson A, Smith R:** *Joslin's diabetes mellitus*. 14ª ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005:1224.
 18. **Riddle MC:** Glycemic management of type 2 diabetes: an emerging strategy with oral agents, insulin, and combinations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:77–98.
 19. **Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T:** Sulfonylurea induced beta–cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:501–506.
 20. **Dailey G:** Insulin secretagogues: who, what, when, and how? *Curr Diab Rep* 2005;5:329–332.
 21. **Kimmel B, Inzucchi SE:** Oral agents for type 2 diabetes: an update. *Clin Diabetes* 2005;23: 64–76.
 22. **Koski RR:** Practical review of oral antihyperglycemic agents for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Educator* 2006;32:869–876.
 23. **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR et al.:** Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193–203.
 24. **Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S et al.:** The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide, or glimepiride monother-

- apy: a retrospective analysis. *Diabetes Care* 2010;33:1224–1229.
25. **Briscoe VJ, Griffith ML, Davis SN:** The role of glimepiride in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6:225–235.
 26. **González CA, Lavalle FJ, Ríos JJ:** *Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. Libro 2, con aplicaciones a la práctica clínica.* México, Intersistemas, 2006:171.
 27. **Formoso SF et al.:** Postprandial hyperglycemia is an important determinant of platelet activation, evidence from biochemical measurements and pharmacological intervention with acarbose: PP–MO–016. *J Thromb Haemos* 2009;7:321.
 28. **Minatoguchi S, Zhang Z et al.:** Acarbose reduces myocardial infarct size by preventing postprandial hyperglycemia and hydroxyl radical production and opening mitochondrial KATP channels in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;54:25–30.
 29. **Hanefeld M, Schaper F:** Acarbose: oral antidiabetes drug with additional cardiovascular benefits. *Exp Rev Cardio Ther* 2008;6:153–163.
 30. **Matsumura M, Monden T et al.:** Effects of changeover from voglibose to acarbose on postprandial triglycerides in type 2 diabetes mellitus patients. *Adv Ther* 2009;26:660–666.
 31. *Norma Oficial Mexicana NOM–015–SSA2–1994 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.* Apartado 11.9.4.6
 32. **Pan C, Yang W, Barona JP, Wang Y, Niggli M:** Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24–week, double blind, randomized trial. *Diabetic Med* 2008;25:435–441.
 33. **Schnell O, Mertes G., Standl E:** Acarbose and metabolic control in patients with type 2 diabetes with newly initiated insulin therapy on behalf of the Acarbose–insulin combination study group. *Diabet Obes Metab* 2007;9:853–858.
 34. **Brubaker PL:** Minireview: update on incretin biology: focus on glucagon–like–peptide–1. *Endocrinology* 2010;151:1984–1989.
 35. **Knop FK, Vilsboll T, Hojberg PV et al.:** Reduced incretin effect in type 2 diabetes. Cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes* 2007;56:1951–1959.
 36. **Charbonnel B, Karasik A, Liu J et al.:** Efficacy and safety of the dipeptidyl–peptidase 4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638–2643.
 37. **Pratley RE, Rosenstock J, Pi Sunyer FX et al.:** Management of type 2 diabetes in treatment–naïve elderly patients. Benefits and risks of vildagliptin monotherapy. *Diabetes Care* 2007;30:3017–3022.
 38. **De Fronzo R, Hissa MH, Garber AJ et al.:** The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 2009;32:1649–1655.
 39. **Unger J:** Current strategies for evaluating, monitoring, and treating type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2008;121:S3–S8.
 40. **Chahal H, Chowdhury TA:** Gliptins: a new class of oral hypoglycaemic agent. *Q J Med* 2007;100:671–677.
 41. **Koliaki C, Doupis J:** Incretin–based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2011;2:101–121.
 42. **Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA:** Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon–like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endoc* 2008;158:773–784.
 43. <http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/31177.htm>.
 44. <http://mx.prvademecum.com/producto.php?producto=13137>.
 45. http://www.medicamentosplm.com/productos/victoza_solucion_inyectable.htm.

46. <http://xpil.medicines.org.uk/ViewPil.aspx?DocID=27399>.
47. **Jameson JL:** *Harrison endocrinología. Diabetes mellitus*. México, McGraw–Hill, 2008: 283–331.
48. **Pardo RC, Sánchez AS:** Papel de los nuevos hipoglucemiantes orales en el tratamiento de la diabetes tipo 2. *FAP* 2005;3:80–84.
49. **Fowler MJ:** Diabetes treatment. Part 2. Oral agents for glyceimic management. *Clin Diabetes* 2007;25:131–134.
50. **Han S, Hagan DL, Taylor JR, Xin L, Meng W et al.:** Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes* 2008;57: 1723–1729.
51. **Fujimori Y, Katsuno K, Nakashima I, Ishikawa TY, Fujikura H:** Remogliflozin etabonate, in a novel category of selective low–affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, exhibits antidiabetic efficacy in rodent models. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 327:268–276.
52. **Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D:** Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glyceimic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:513–519.
53. **List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT:** Sodium–glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:650–657.
54. **Wilding J P, Norwood P, T Joen C et al.:** A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers. *Diabetes Care* 2009;32: 1656–1662.

Diabetes: prevenir o controlar puede ser divertido

Salvador Villanueva Monroy, Sergio Gadea Gómez

INTRODUCCIÓN

Se sabe que la etiología de la diabetes mellitus es multifactorial, y que entre los factores modificables están: buenos hábitos higiénicos y dietéticos y combatir el sedentarismo (a la fecha el censo poblacional indica que sólo 18% de la población mexicana manifestó practicar algún ejercicio, pero no se sabe de qué tipo, con qué frecuencia, y con qué intensidad).

La educación deportiva a la fecha aún no se realiza con eficiencia, metodología y regularidad en el sistema educativo a nivel nacional, ya que no se cuenta con los recursos humanos suficientes; asimismo, no se dispone de infraestructura, material, equipo e instalaciones deportivas adecuadas en los planteles educativos. Cabe mencionar que, cuando menos en teoría, se intenta exigir a los escolares unas 2 h a la semana de educación física.

El IMSS, desde hace más de 40 años, a través de las divisiones de deporte y cultura física, así como de la de desarrollo cultural en sus diversas unidades operativas de prestaciones sociales en todo el país, ofrece programas específicos para que la población abierta mexicana y los derechohabientes practiquen sistemáticamente deportes, con programas que incluyen desde la iniciación deportiva y cultural, hasta el alto rendimiento deportivo. También el programa de servicios de enlace entre prestaciones médicas y prestaciones sociales específicamente promueven la actividad física para pacientes con patologías como diabetes mellitus, sobrepeso, obesidad e hipertensión arterial.

La práctica sistemática, programada y bien dosificada de las actividades físicas deportivas y culturales (en sus múltiples modalidades) es parte integral del tratamiento del paciente con diabetes mellitus en cualquiera de sus tipos, y coadyuva al éxito de la evolución de la historia natural de la enfermedad, junto con tratamiento farmacológico, una dieta correcta y hábitos higiénicos.

Por lo anterior, el presente capítulo de dirige a los médicos de primer contacto que atienden pacientes que presentan sobrepeso, obesidad, hipertensión y, en su caso diabetes, para que posteriormente a su diagnóstico recomienden a éstos actividades recreativas donde logren prevenir o controlar con seguridad y con entusiasmo sus padecimientos, y sean capaces de lograr metas a corto plazo.

El médico debe preguntarse ¿podrá mi paciente practicar actividad física? Para dar un diagnóstico completo de las capacidades anatomofuncionales del paciente, y en consecuencia dosificarle las cargas de actividad física idóneas, serán de gran importancia los siguientes estudios: electrocardiograma en reposo, somatoscopia, plantoscopia, antropometría y prueba de esfuerzo cardiovascular, para descartar que existan riesgos de insuficiencia cardiaca, arritmias, conocer el grado de sobrepeso u obesidad, y alteraciones en el sistema osteoarticular (escoliosis, basculaciones, pie plano o cavo, *hallux valgus*).

La actividad física se encaminará no sólo al movimiento propiamente dicho de músculos, articulaciones y cadenas biomecánicas, sino hacer más énfasis en los cambios fisiológicos y bioquímicos a través de movilizar y activar el metabolismo energético a nivel celular (principalmente musculoesquelético y cardiaco).

METABOLISMO ENERGÉTICO DURANTE LA ACTIVIDAD FÍSICA

Por ejemplo, una vez que se realiza el calentamiento (flexibilidad y calistenia) se está utilizando el metabolismo anaeróbico aláctico y como sustrato energético se utilizan fosfatos de alta energía, la más común es la CP, creatina fosfato. Posteriormente al calentamiento, que dura de 5 a 8 min, se continúa con caminata, con una frecuencia cardiaca de entre 60 y 75% de la máxima por edad. Después de 15 a 20 seg de caminar, se pasa del metabolismo anaeróbico aláctico al metabolismo anaeróbico láctico, empleando como sustrato energético glucógeno (glucogenólisis). Hay que recordar que el glucógeno es un polisacárido de 20 carbonos en su molécula y que se almacena principalmente en el hígado, el aparato musculoesquelético y los intestinos.

También en esta parte del metabolismo anaeróbico láctico se utiliza como sustrato energético glucosa (glucólisis), tomándola principalmente de la sangre circulante; hay que recordar que en esta vía metabólica al final se obtiene ácido pirú-

vico, que ingresa al ciclo de Krebs, y también se forma ácido láctico, que se utiliza en otras vías metabólicas, pero también puede intoxicar al organismo.

Al seguir caminando entre 60 y 75% de la frecuencia cardíaca máxima por edad, se ingresa del metabolismo aeróbico al ciclo de los ácidos tricarbóxicos, a través de la acetil CoA, obteniendo ATP (energía) y agua en la cadena respiratoria, y como sustrato energético se emplean ácidos grasos libres que brinda la beta oxidación. ¿Qué se está logrando? utilizar la glucosa sanguínea, así como los ácidos grasos circulantes. La glucosa que sobra al diabético se sintetiza con mayor facilidad, utilizándola como sustrato energético, así como los depósitos de grasa en el organismo, logrando así reducirlos a nivel sistémico, y controlando la glucemia y la obesidad o el sobrepeso.

Esta razón bioquímica indica el porqué se hace necesaria la práctica de ejercicio físico recreativo de tipo aeróbico, como son las actividades de larga duración de más de 15 y menores de 60 min y de moderada a leve intensidad, tales como: caminata, bicicleta de ruta o fija, baile (danza), natación recreativa, etc.

Es necesario recordar que una condición *sine qua non* es que el paciente con diabetes mellitus esté controlado en sus niveles de glucemia. Los límites de seguridad de glucemia antes de realizar actividad física son: DM tipo I = glucemia no mayor de 250 mg/dL, y DM tipo II = glicemia no mayor de 280 mg/dL.

DESARROLLO DEL TEMA

La respuesta al ejercicio de los pacientes con diabetes mellitus tipo I depende de distintos factores, entre los que se encuentran la adecuación del control de la insulina exógena. Si el paciente diabético tipo I está bajo control adecuado o sufre una ligera hipoglucemia sin cetosis, la actividad física disminuye la concentración de glucosa en sangre, por lo que puede necesitar una dosis menor de insulina. Sin embargo, pueden surgir varios problemas durante la realización del ejercicio si el paciente con diabetes no se somete a un control adecuado.

La falta de una cantidad suficiente de insulina antes de realizar actividad física puede dificultar el transporte de glucosa a los músculos, y limitar por lo tanto la disponibilidad de glucosa como sustrato energético. Para compensarlo, el organismo aumenta el uso de ácidos grasos libres, produciéndose cuerpos cetónicos. Además, la mayor producción de glucosa agrava el estado hiperglucémico del paciente. Por esta razón, los pacientes con diabetes insulino dependientes deben someterse a un adecuado control antes de empezar un programa de actividad física.

El paciente con diabetes mellitus puede presentar problemas para regular la glucosa durante la actividad física. La respuesta corporal inicial a la demanda de ejercicio es la descomposición del glucógeno muscular para suministrar ATP

(adenosín trifosfato). Al continuar la actividad física, los músculos empiezan a utilizar la glucosa sanguínea. La insulina bloquea la glucogenólisis hepática además de la lipólisis al inicio de la actividad, y si el nivel de insulina es adecuado las células musculares consumen glucosa del torrente sanguíneo y la utilizan como combustible. Conforme el nivel de glucosa en sangre disminuye en respuesta al consumo de las células, se liberan glucagón y catecolaminas que estimulan primero la glucogenólisis hepática y después la gluconeogénesis. Es importante no hacer actividad física con exceso de insulina en sangre, porque esto puede inhibir la producción de glucosa hepática.

Para evitar la hipoglucemia durante la actividad física es preciso disminuir el nivel de insulina en sangre; para ello conviene reducir la insulina antes de las comidas y ejercitarse de 30 a 60 min después de haber comido.

Es muy importante que la aplicación de la insulina sea en una región anatómica que no se ejercite (mueva) mucho, para evitar que se absorba muy rápido.

LA ACTIVIDAD FÍSICA PROPORCIONA BENEFICIOS

El ejercicio aumenta la sensibilidad a la insulina al incrementar el enlace con los sitios receptores. El paciente con diabetes que realice actividad física puede experimentar un incremento del consumo de glucosa a determinada concentración de insulina. Este efecto persiste varias horas, y tarda hasta 24 h en ciertos individuos. En consecuencia, el paciente diabético que se ejercita logrará reducir su dosis de insulina o medicamentos hipoglucemiantes orales. Es posible que algunos pacientes no dependientes de insulina lleguen a discontinuar el uso de medicamentos.

El ejercicio desempeña una función importante en la reducción de otros factores de riesgo cardiovascular que se combinan con la diabetes para producir arteriosclerosis: mejora los lípidos séricos (reduce el colesterol LDL y los triglicéridos, e incrementa el colesterol HDL), disminuye la presión arterial, incrementa la fibrinólisis y reduce la tensión.

El acondicionamiento físico ejerce un efecto psicológico muy importante, incrementando las endorfinas que generan el buen humor, el ánimo, y el bienestar en general.

Beneficios esperados por la práctica de la actividad física

- Previene o retarda la aparición de la diabetes mellitus tipo 2.
- Mejora el control glucémico a corto y largo plazos.

- Aumenta el número de actividad de proteínas transportadoras de glucosa (GLUT-4).
- Mejora la sensibilidad y disminuye la resistencia a la insulina.
- Incrementa la unión de la insulina a los adipocitos, sin aumento en el número de receptores.
- Normaliza los niveles seriados de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}).
- Retarda y produce mejoría de las complicaciones crónicas.
- Reduce la hiperinsulinemia.
- Mejora la eficacia de los hipoglucemiantes orales.
- Mejora la neuropatía.

Actividades contraindicadas o de alto riesgo

Existen contraindicaciones para el paciente con diabetes mellitus en la práctica de actividades físicas, o en condiciones tales como:

- Hacer ejercicio con glucemia sin control por arriba de 250 mg/dL.
- Cetonas positivas en orina.
- Enfermedades infecciosas o con fiebre.
- Practicar deportes de combate (artes marciales, box, karate, etc.), deportes de contacto, saltos, clavados, sobre todo en pacientes con retinopatía proliferativa, o que causen trauma en los pies (carrera de fondo), así como deportes extremos, como buceo, paracaidismo, espeleología, etc.
- Actividad física sin supervisión profesional.

El principal propósito de estas recomendaciones es despertar el interés entre los médicos familiares acerca de las formas y modos en que se puede recomendar la práctica del ejercicio físico, y que a la vez le parezca atractivo y divertido a los pacientes, toda vez que es alarmante saber que la sociedad mexicana ha venido descuidando la salud tanto individual como colectiva, no importando la existencia de las instituciones de salud que se manifiestan informando las causas, efectos y las repercusiones de los padecimientos que actualmente se han acentuado.

Este descuido se daba antes por ignorancia y el lento avance de las investigaciones científicas, pero hoy en día el estilo de vida que se lleva, con escaso o nulo ejercicio y más sedentaria, por los adelantos tecnológicos que hacen más fáciles las tareas cotidianas, y dietas inapropiadas, malos hábitos en el consumo de alimentos ricos en grasa, colesterol y azúcares refinados perjudiciales para la salud (comida rápida, alimentos chatarra, etc.) se han convertido en factores determinantes en el deterioro de la calidad de vida (figura 27-1).

Cuando el cuerpo no recibe todos los nutrientes necesarios, o se reciben de manera incorrecta, se corre el riesgo de desnutrición: “La desnutrición es una en-



Figura 27-1. El cuerpo humano está hecho para moverse.

fermedad conocida por sus efectos sobre el cuerpo; influye desfavorablemente en el desarrollo físico y mental, y debilita el organismo”.

Afortunadamente ya se sabe que en México la principal causa de desnutrición es la mala alimentación, y se han puesto en marcha distintas acciones para superar esta enfermedad.

Una persona desnutrida es una persona enferma, que contrae infecciones con facilidad y se recupera más lentamente; por el contrario, cuanto mejor nutrida esté, resiste más las enfermedades infecciosas y se recuperamos en menor tiempo.

Las manifestaciones de la desnutrición son más fáciles de detectar en grupos de alto riesgo nutricional, como las mujeres embarazadas, las madres en periodo de lactancia, los niños (generando síndrome de detención del crecimiento), los adolescentes y los ancianos, cualquiera de ellos en situación de obesidad.

También se conoce que la obesidad es una enfermedad crónica que se caracteriza por un aumento de la grasa corporal, lo que a su vez provoca desórdenes en el organismo y, en consecuencia, un aumento de peso. Existe pues un incremento de las reservas energéticas del organismo en forma de grasa, debido a que la ingestión de calorías excede al gasto energético, lo que afectan la salud y el bienestar de las personas.

Existen muchos factores que consiguen provocar este padecimiento, entre ellos se pueden mencionar como los más importantes todos aquellos relacionados con factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, que conducen a un trastorno metabólico y lo convierten en un padecimiento complejo y multicausal.



Figura 27-2. Importancia de la alimentación.

Resulta importante la asociación de la obesidad con un número cada vez mayor de complicaciones (algunos son cofactores para el incremento de peso) que, en su mayoría, representan una importante morbilidad y mortalidad, con el consecuente impacto socioeconómico que implica un gasto cada vez mayor en el control y tratamiento de las complicaciones.

El exceso de peso es el principal riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, dislipidemias, padecimientos cerebrovasculares, osteoarticulares, apnea del sueño, ciertos tipos de cáncer, como el de mama y el de próstata. La dislipidemia es una patología que también se asocia con otra complicación propia de la obesidad y que sin duda agrava su pronóstico: la diabetes mellitus (figura 27-2).

La pregunta es obligada: ¿qué se puede hacer para prevenir o tratar el padecimiento del sobrepeso y la obesidad?

Para prevenir el sobrepeso y la obesidad es necesario identificar y seleccionar alimentos nutritivos, controlar la alimentación teniendo en cuenta un equilibrio en el valor calórico de los comestibles; consumir alimentos naturales, ricos en fibra, vitaminas, etc., y evitar comida chatarra, golosinas, tacos, tortas, pizzas, hamburguesas y bebidas endulzadas. Es muy importante que el consumo de una dieta equilibrada se dé no sólo a la persona con problemas de sobrepeso u obesidad, sino también a toda la familia, así como realizar ejercicio físico un mínimo de 30 min varias veces a la semana. Es aconsejable que este control se lleve a cabo por un grupo multidisciplinario, formado por nutriólogo, endocrinólogo y psicólogo.

Ejercitarse

- Fortalece el cuerpo, relaja la mente y da firmeza al espíritu.
- Cuando se hace ejercicio con regularidad, los problemas se aminoran y la confianza aumenta.
- El ejercicio es un triunfo personal sobre la pereza y la desidia.
- Lo que se come, bebe y descansa es esencial para la salud de todo el cuerpo, y en particular los beneficios que se obtienen al hacer ejercicio regularmente.
- Lo más importante es hacer ejercicio aeróbico, hacerlo correctamente y de manera constante.

Actividad física

Son los movimientos que una persona hace durante el día, e incluso al dormir existe actividad en el cerebro, el corazón y los órganos renales.

Ejercicio físico

Son movimientos organizados y planeados con la intención de mejorar la salud, la calidad de vida y el estado de ánimo. Si se practica a lo largo de toda la vida se gozará de una vejez saludable; son recomendables 30 min de ejercicio diarios.

Deporte

Implica un ejercicio que extrema las capacidades del cuerpo humano, con la finalidad de prepararlo para competir (figura 27-3).

BENEFICIOS DE LA PRÁCTICA DE BAILES POPULARES Y DE SALÓN

Ya que el ejercicio sistemático se traduce en mejores niveles de salud, favorece el funcionamiento cardiovascular, la capacidad respiratoria y un mejor manejo del estrés, existe el firme convencimiento de que con la práctica de los bailes populares y de salón (danza) el interesado involucra no sólo aspectos anatómicos y fisiológicos, sino emocionales, intelectuales, sociales y en ocasiones terapéuticos. Se adquiere mayor conciencia corporal, y se abre una gama de posibilidades de expresión y comunicación. Siendo una actividad colectiva, es posible experimentar el aprendizaje grupal y percibir sentimientos de pertenencia por parte de



Figura 27-3. Ejercicio de todos.

los participantes. Es desde luego el pretexto ideal para socializar, divertirse y hacer ejercicio de manera formal, al conocer los elementos básicos para la práctica de los principales géneros que conforman los bailes populares y de salón, como una opción positiva para el aprovechamiento del tiempo libre, y que repercuta en el mejoramiento integral de su salud, adquiriendo capacidades, habilidades y destrezas corporales, así como la elevación de la autoestima (figura 27-4).

El baile popular y de salón expresa y libera creatividad, sensibilidad, sensualidad y arte en su ejecución, dando al ser humano la oportunidad de identificar un mundo mágico y estético dentro de su contexto. Por todo lo anterior, se describe a continuación el concepto de lo que es bailar, independientemente de lo que los expertos en su ramo o especialidad señalen.

Bailar (danzar)

Es el conjunto de movimientos corporales que guardan una relación consciente con el espacio que proyectan los sentimientos humanos, llenando de significación el entorno.

El entrenamiento conduce a los cuerpos humanos a manipular la expresividad deseada; el cuerpo humano —a partir de sus características naturales— constituye el indicador de las habilidades, actuales y posibles, para hacer “significativos” los movimientos en el espacio.

La constitución física del hombre y de la mujer resulta la fuente de toda danza. Los son asimismo las aptitudes de sus miembros, partes y funciones. Pero además

**Figura 27-4.**

de las características esenciales de cada cuerpo humano, en cada comunidad —raza, rasgos físicos, compleción, etc.— influyen o, mejor, van influyendo, al través del tiempo, otros factores que bien podrían denominarse “culturales” y que producen cambios en la estructura y en la naturaleza misma de los cuerpos de los hombres y mujeres de una comunidad: hábitos de trabajo, tipo de alimentación, costumbres domésticas, diversiones, deportes, ritos y hasta guerras, hecatombes, accidentes. A este conjunto de actitudes y acciones que operan sobre el cuerpo humano en cada comunidad, pueblo o nación se le denominan ampliamente como cultura del cuerpo.

El establecimiento de sistemas y ejercicios de entrenamiento —los famosos códigos que dan pie a las técnicas: clásica, moderna, contemporánea— influyen notablemente en la danza que se realiza en los escenarios de cada localidad, villa o ciudad, país, nación.

Gracias al dominio de una técnica, los “especialistas” o bailarines profesionales expresan en sus danzas signos, situaciones, símbolos, acontecimientos y actitudes locales, nacionales, y permiten que los espectadores amplíen su “visión del cuerpo”.

En el enorme espectro de la producción dancística mundial, las danzas populares representan el sector más amplio, vivo y repetitivo de este arte. Poseedor de un impulso natural, casi instintivo para bailar, el ser humano, individual y colectivamente, se ve impelido a unirse a sus congéneres para celebrar, festejar, representar y narrar los hechos de su existencia por medio de los movimientos del cuerpo en el espacio. Así, puede observarse que prácticamente cualquier comunidad

o núcleo social crea danzas que no sólo la caracterizan, sino que mediante la organización del “evento” une a sus integrantes, los cohesiona.

Algo natural para el ser humano es buscar ratos de diversión y distracción, ya sea de manera individual o en grupo, para sobrellevar la carga de estrés que causa la velocidad con la que se vive actualmente. Es tiempo de poner en movimiento los más de 500 músculos y los 206 huesos, con sus articulaciones y tendones, que componen el sistema musculoesquelético.

El impacto social que tiene el baile popular ha dado la pauta para que gran parte de la población demande su enseñanza, por lo que de entre la población están surgiendo instructores y maestros, a los que podemos encontrar en centros recreativos, parques y jardines, así como en las unidades operativas de prestaciones sociales del IMSS. En todos esos lugares se practica el ejercicio de manera lúdica, con el propósito de favorecer a través de la práctica del baile el desarrollo de las capacidades y habilidades físicas, psicomotoras, de expresión y comunicación de los participantes, además se considera importante preservar, difundir y acrecentar los valores culturales contenidos en los bailes populares y de salón que se practican en nuestro país.

Un ejemplo simple y fácil de ejecutar los bailes populares y de salón sería armar una rutina corta de cumbia (como base para otros géneros), con los pasos y pisadas características de este género. Cosa sencilla y descansada, pero al ejecutarlo se notará que se desarrolla trabajo y bastante sudor, por lo que se convierte en un juego y un reto tanto físico como intelectual (figura 27-5).



Figura 27-5.

Cumbia

Folklore colombiano, baile panameño de pareja suelta. Es de origen africano y su acento era marcadamente licencioso. Ritmo calificado como melancólico y sensual, practicado por los esclavos negros traídos del África (alrededor de lumbadas o con simples candelas en las manos) después de sus jornadas de trabajo.

En su danza, la mujer se mueve con pasos menudos y posición erguida, tomando la falda con ambas manos y extendiéndola lateralmente, cambiando el perfil según la dirección de desplazamiento deseado, mientras el hombre gira en torno a ella con agilidad, con los brazos al aire como protegiendo a la mujer.

Se apoya el pie izquierdo impulsando el cuerpo, destacando la pelvis, con abertura en el pie derecho cayendo (recibiendo el peso del cuerpo) sobre éste (derecho), inmediatamente se cierra el pie izquierdo para repetir el movimiento (movimientos ejecutados en el transcurso de un segundo).

Considerando el compás de movimiento en un lapso de dos segundos, hay cuatro tiempos de medio segundo para cada movimiento o pausa.

Medios

1. Apoyo pie.
2. Sin movimiento.
3. Apoyo pie.
4. Sin movimiento.

Braceando en actitud de caminar; en cada apoyo de pie, la cadera se lanza al lado contrario del pie de apoyo.

Terciado

1. Apoyo.
2. Apoyo.
3. Apoyo.
4. Sin movimiento.

Tres pasos alternados con un tiempo sin movimiento. A manera de danza, levantando el pie al que le toca el tiempo sin movimiento. Braceando en actitud de caminar. La cadera se lanza al lado contrario del pie de apoyo con flexión en rodilla.

Desplazado frente

Paso derecho, paso izquierdo, paso derecho, espera, paso izquierdo, paso derecho, paso izquierdo, espera.

Desplazado lateral–alternado

- a. Se abre pie derecho. Cierra pie izquierdo. Abre pie derecho ligeramente, y espera sin movimiento.
- b. Se abre pie izquierdo. Cierra pie derecho. Abre pie izquierdo ligeramente, y espera sin movimiento.

Paso habanera

1. Apoyo 2. Apoyo 3. Apoyo 4. Sin movimiento.

- a. Abrir pie derecho, simultáneamente se eleva talón izquierdo. Se baja el talón recibiendo el peso del cuerpo. Se cierra pie derecho, se espera sin movimiento.
- b. Abrir pie izquierdo, simultáneamente se eleva talón derecho. Se baja el talón recibiendo el peso del cuerpo. Se cierra pie izquierdo, se espera sin movimiento.

Habanera al frente: misma mecánica, abriendo en el primer tiempo al frente.

Habanera atrás: misma mecánica, abriendo en el primer tiempo hacia atrás.

Habanera alternada: frente y atrás según se disponga —atrás y frente.

Habanera cruzada al frente: misma mecánica, cruzando en el primer tiempo al frente.

Habanera cruzada atrás: Misma mecánica, cruzando en el primer tiempo hacia atrás.

Considerando el compás de movimiento en un lapso de dos segundos, hay cuatro tiempos de medio segundo para cada movimiento o pausa, subdividiendo a la mitad hay ocho partes.

Paso de octavos

1. Apoyo. 2. Apoyo. 3. Apoyo. 4. Apoyo. 5. Apoyo. 6. Apoyo. 7. Apoyo el peso del cuerpo 8. Sin movimiento.

a. A la derecha

- 1. Abre pie derecho,
- 2. Cierra pie izquierdo,
- 3. Abre pie derecho,
- 4. Cierra pie izquierdo,
- 5. Abre pie derecho,
- 6. Cierra pie izquierdo,
- 7. Abre pie derecho, para apoyar el cuerpo.

b. A la izquierda

- 1. Abre pie izquierdo,
- 2. Cierra pie derecho,
- 3. Abre pie izquierdo,
- 4. Cierra pie derecho,
- 5. Abre pie izquierdo,
- 6. Cierra pie derecho,
- 7. Abre pie izquierdo para apoyar el cuerpo.

8. Sin movimiento.

8. Sin movimiento.

Hasta aquí se puede organizar una rutina en tan sólo 30 min, y se pueden establecer combinaciones que dan una gama de pasos, convirtiendo este ejercicio en situaciones lúdicas que ponen a prueba al intelecto, la memoria y, en ocasiones, sanas competencias, con todos los beneficios que conllevan estas acciones.

CONCLUSIÓN

Con una alimentación adecuada y suficiente y por lo menos 30 min de ejercicio físico diario (bailes populares o de salón) se puede marcar la diferencia para permanecer más saludable. La buena alimentación y el ejercicio físico contribuyen de manera importante a la prevención de padecimientos del corazón, sobrepeso, obesidad, presión alta, osteoporosis y diabetes.

Toda vez que los bailes populares y de salón son un conjunto de movimientos ejecutados por el cuerpo, es necesario adiestrar a éste mediante los ejercicios propios y las técnicas elementales, que permitan que el individuo obtenga la posibilidad de sensibilizarse ante esta manifestación artística, adquiriendo una mejor salud, desarrollando sus capacidades físicas: equilibrio dinámico, fuerza, elasticidad, resistencia, velocidad, ritmo, etc. Además, sus capacidades mentales: imaginación, visión estética, creatividad, percepción de las formas, etc. Asimismo, podrá obtener beneficios como la socialización y autoconfianza.

A los niños les ayuda a tener un desarrollo integral y armónico, los adultos mantienen un mejor estado físico y de salud, a los adultos mayores les auxilia en la conservación de su agilidad, elasticidad y resistencia. La actividad física que conllevan los bailes populares y de salón mejora el funcionamiento del corazón y los pulmones, fortalece los huesos, desarrolla los músculos y mejora la digestión.

El ejercicio físico que exigen los bailes populares y de salón de manera adecuada y sistemática mejora la salud y el estado de ánimo, da la satisfacción de alcanzar metas a corto plazo, facilita el descanso y el sueño, favorece el desempeño intelectual y eleva la autoestima.

Es importante buscar orientación para realizar este ejercicio de manera correcta y segura (existen muchos instructores y maestros). Si tiene algún problema de salud, acuda al médico antes de realizar cualquier tipo de ejercicio físico.

REFERENCIAS

1. **Acuña HC, Rivera C:** *Nutrición es vida. Guía de nutrición.* Revista editada por GNC No.

4. General Nutrition Center. *Vive mejor* 2009.
2. Colegio Americano de Medicina del Deporte. *Manual ACSM para la elaboración y prescripción del ejercicio*. Paidotribo, 258–260.
3. **Dallal A:** *Cómo acercarse a la danza*. Consejo Nacional para la Cultura y las Artes, Plaza y Valdés, marzo 2001.
4. **Del Río García E (Rius):** *La basura que comemos. Transgénicos y comida chatarra*. Grijalbo, octubre 2002.
5. Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección de prestaciones económicas y sociales, División de desarrollo cultural: *Guía didáctica de bailes de salón*. Octubre 2004.
6. Instituto Mexicano del Seguro Social. *El IMSS fomenta la salud del diabético, guías para el derechohabiente*. Serie Fomento a la Salud. Septiembre 1992.
7. Instituto Mexicano del Seguro Social: *Guías para el cuidado de la salud*. Julio 2006.
8. Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección de prestaciones médicas, Coordinación de políticas de salud, Dirección de prestaciones económicas y sociales, Coordinación de prestaciones sociales: *Guías para facilitadores/as de bailes de salón y actividad física*. Marzo 2005.
9. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Subdirección General Médica, Escuela de dietética y nutrición. *Nutrición y Salud*. Colección Familia, 1ª ed, 1999.
10. **Meyer Andersen M:** *Aerobics*. Roca, 1984.
11. **Morris B, Mellián MD:** *Secretos de la medicina del deporte*. McGraw–Hill Interamericana, 2000:210–215.

