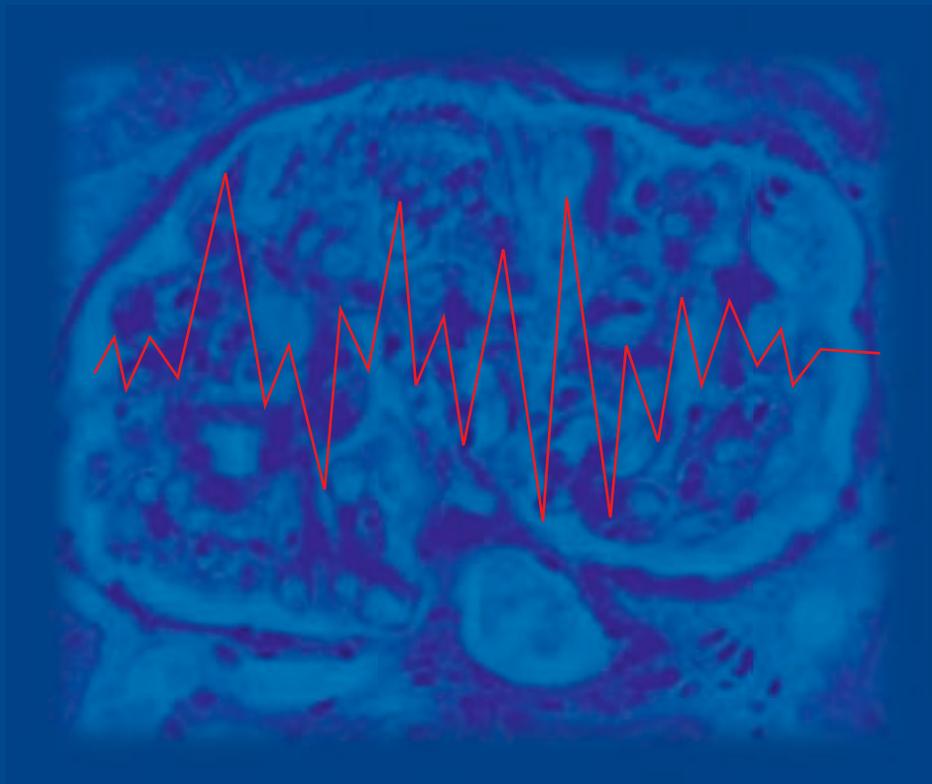

GUÍA PERUANA DE DIAGNÓSTICO, CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2



Sociedad Peruana de Endocrinología

**GUÍA PERUANA DE DIAGNÓSTICO,
CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA
DIABETES MELLITUS TIPO 2**

GUÍA PERUANA DE DIAGNÓSTICO,
CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA
DIABETES MELLITUS TIPO 2

Coordinador General: Dr. Isaac Crespo Retes

Coordinadores de capítulos:

Dr. Rolando Calderón
Dr. César Delgado Butrón (Arequipa)
Dr. Fausto Garmendia

Dr. Carlos Montjoy (Chiclayo)
Dr. Benigno Peñaloza
Dr. Segundo Seclén

Dr. José Solís
Dr. Héctor Valdivia
Dr. Mario Zubiarte

Responsables de capítulos:

Dr. Isaac Crespo
Dr. Carlos Guerreros
Dr. Rolando Illescas

Dr. Rosa Lissón
Dr. Helard Manrique
Dr. José Luis Paz

Dr. Miguel Pinto
Dr. Rolando Vargas (Piura)
Dra. Lorena Villena

Colaboradores:

Dr. Alberto Allemant
Dr. Humberto Alvizuri (Cuzco)
Dra. Olimpia Arauco
Dr. Luis Beteta
Dra. Rosa Bueno
Dr. José Luis Burga (Arequipa)
Dr. Jorge Calderón
Dr. José Carrión
Dra. Cecilia Cassina
Dr. Sandro Corigliano
Dra. Pilar Cornejo
Dr. Julio Farfán (Arequipa)
Dr. Víctor Figueroa
Dr. Marco Gamarra (Cuzco)

Dr. Juan Godoy
Dra. Silvia Hirano
Dra. Rosario Iturrizaga
Dr. James Javes (Trujillo)
Dr. Richard López (Chiclayo)
Dr. Mario Medina
Dr. Guido Molina
Dr. Luis More
Dra. Elsa Neira
Dr. Luis Neyra
Dra. Olga Núñez
Dr. Carlos Pastor
Dr. Juan Pinto (Chimbote)
Dr. Walter Ponciano

Dr. Alfonso Ramírez
Dr. Susana Regalado (Chiclayo)
Dra. Giovanna Rodríguez
Dra. Esther Rosillo
Dra. Celinda Sánchez (Iquitos)
Dra. Nelly Sánchez (Chiclayo)
Dr. Alberto Teruya
Dr. Javier Torres
Dr. Jaime Urbina
Dr. José Valera
Dr. Jaime Villena
Dr. Marcos Wolasch

Producción editorial: Mujica y Asociados S.A.C.

Diseño y diagramación: José Guillén | Forma e Imagen

Impreso en: Forma e Imagen
Av. Arequipa 4558, Miraflores, Lima.

© Sociedad Peruana de Endocrinología
Calle Seis N° 290, Of. 203, Urb. Córpac, San Isidro
www.spendocrinologia.org.pe

Primera edición: Lima, noviembre del 2008

ISBN: 978-603-45386-0-3

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú N° 2008-14646

En la Guía de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) sobre diagnóstico y clasificación de la Diabetes Mellitus (DM) se dice que la DM es un grupo de enfermedades metabólicas que se caracteriza por hiperglicemia, producida por defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambas.

El término diabetes mellitus engloba un conjunto heterogéneo de síndromes hiperglicémicos con características fenotípicas diferentes y con múltiples factores etiopatogénicos. La diabetes es una enfermedad crónica; recordemos que puede existir destrucción autoinmune en las células beta del páncreas con un déficit absoluto de la insulina y también pueden intervenir agentes que condicionan una resistencia a la acción de insulina, es decir una disminución de la respuesta de los tejidos a la acción de la insulina y en un mismo paciente puede coexistir defectos de secreción y de la acción insulínica.

La evidencia derivada de nuevos estudios clínicos tampoco ha desvirtuado las recomendaciones contenidas en la versión del 2004 de la Guía, y en la del 2007 se refuerzan algunos conceptos básicos como fueron analizados ya en el 2002 por Burgers y colaboradores: hay una necesidad de un tratamiento integral dirigido a alcanzar metas en materia de control de las glicemias, lípidos, presión arterial y la obesidad. Hay que poner mayor énfasis en los cambios de hábitos desfavorables del estilo de vida. Estas metas, sin embargo, se han tornado cada vez más estrictas en la medida en que los estudios demuestran el beneficio que se obtiene, especialmente en prevención cardiovascular. De allí que actualmente se estén proponiendo alternativas para alcanzar las metas más rápido y de manera más efectiva mediante estrategias más agresivas como el uso anticipado de combinaciones de antidiabéticos orales, antilipémicos y antihipertensivos. También se han desarrollado nuevos medicamentos con eficacia demostrada, pero desafortunadamente con precio elevado y cuyo costo-efectividad no ha sido probado aún. Aunque en Latinoamérica prácticamente ningún país se encuentra en posición aventajada, es cierto que existe ya un buen número de centros y unidades de excelencia que disponen de la experiencia y los recursos necesarios para brindar esta atención integral en los casos en que no se logre alcanzar las metas con el manejo estándar.

Esta ha sido la razón principal por la cual la Sociedad Peruana de Endocrinología asumió la tarea de convocar a un conjunto de especialistas para buscar un consenso revisando las nuevas evidencias disponibles, y actualizar y adaptar a nuestra realidad las Guías ADA, ALAD y AACE relacionadas con el manejo farmacológico de la diabetes, diagnósticos, aspectos relacionados con la prevención de las complicaciones cardiovasculares así como el manejo de las dislipidemias y la hipertensión arterial. Inicialmente se hizo la consulta sobre si había la necesidad o no de tener una guía de manejo de diabetes tipo 2, recibándose una respuesta afirmativa unánime. Paso seguido se nominó a un grupo de trabajo presidido por el Dr. Isaac Crespo, quien convocó a colegas endocrinólogos del norte, centro, sur y oriente del país utilizando los medios actuales de comunicación y los

congregó en una reunión específica para realizar el consenso buscado. Ellos colaboraron íntegramente con cada uno de los responsables de los capítulos.

En esta Guía se toma en cuenta niveles de confirmación en medicina basada en evidencias y se ha numerado por categorías de nivel de evidencia de 1 a 4, tomando en cuenta el diseño de estudio o tipo de información, siendo el nivel 1 evidencias de estudios bien conducidos y controlados con datos derivados de un número considerable de estudios, con un número importante de sujetos y de resultados, mientras el nivel 4 corresponde a datos inadecuados para la inclusión en las categorías de evidencia 1, 2 ó 3, donde los datos necesitan de un panel de expertos en literatura y un consenso.

Los grados de recomendación también con medicina basada en evidencias van del grado A al D. El grado “A” corresponde a una evidencia homogénea de múltiples estudios bien diseñados, controlados y randomizados con suficiente poder estadístico; el grado “B” tiene como evidencia al menos un gran estudio clínico bien diseñado; el grado “C” está basado en la experiencia clínica, estudios descriptivos o en el consenso de un panel de expertos; mientras que el grado “D” es aquel estudio que no tiene ninguna publicación concluyente con nivel de evidencia de categoría 1, 2 ó 3 que demuestre beneficio.

Esperamos que esta Guía –que sólo pretende facilitar al médico que muchas veces se encuentra solo con una herramienta de consulta práctica– los ayude a tomar una decisión frente a cada caso individual, ya que estamos frente a un constante cambio científico.

Es posible tomar medidas para frenar el incremento de la epidemia de la diabetes y la obesidad, sin embargo esto sólo puede lograrse con un enfoque que presente estrategias preventivas y educativas en todos los niveles. Estas estrategias deben concentrarse tanto en niños como en adultos; es importante que el niño que sale de la escuela ayude a educar a los padres a buscar un ambiente en el que puedan disfrutar seguros, buscando una mejor calidad de vida. Por tanto hay que adoptar una estrategia global para transformar las dietas y cambiar los hábitos de vida en este mundo.

Dr. Hugo Arbañil Huamán
Presidente de la Sociedad Peruana de Endocrinología

TABLA DE CONTENIDO

Presentación	5
Tabla de Contenido	7
Introducción	9
1. Definición y diagnóstico	11
2. Clasificación de la Diabetes Mellitus	15
3. Epidemiología de la Diabetes Mellitus Tipo 2	19
4. Control clínico y metabólico de la Diabetes Mellitus Tipo 2	25
5. Nutrición y diabetes	31
6. Tratamiento con antidiabéticos orales	37
7. Insulinoterapia	53
8. Complicaciones agudas–severas de la DM2	63
9. Complicaciones renales	69
10. Complicaciones neurológicas	77
11. Complicaciones oftalmológicas	83
12. Pie diabético	87
13. Hipertensión arterial	93
14. Manejo de dislipidemias en paciente diabético	99
15. Diabetes y enfermedad coronaria	105
16. Disfunción eréctil	109
17. Educación de la persona con DM2	119
Declaración de las Américas	123
Bibliografía	127

Vivimos en un mundo constantemente amenazado por las epidemias y entre ellas dos avanzan de la mano, paulatina y silenciosamente: la obesidad y la diabetes. Ello nos permite pensar que nuestra esperanza de vida, y sobretodo la calidad de ella, van a presentar una dramática disminución.

En estos momentos contamos con muchos datos sobre el tratamiento óptimo de la Diabetes Mellitus tipo 2, lo que nos ofrece una oportunidad de inclinar la balanza para tratar de mejorar la calida de vida actual y futura de quienes padecen esta enfermedad, y quizá intervenir tempranamente para evitar o retrasar los efecto macro y microvascular. Es por esta razón, que un gran número de profesionales endocrinólogos se pusieron a trabajar sobre el tema y el resultado sólo puede ser una importante contribución a resolver los problemas de salud pública de este flagelo.

El problema radica en que tenemos la información, pero ésta no llega a todos y si llega lo hace de una manera compleja para la gran mayoría de personas que se podrían beneficiar. Por otro lado, carecemos de datos de costo efectividad y otro problema es que existen distintos estándares para el manejo clínico de la enfermedad.

Por ello pretendemos que esta guía llegue principalmente a manos del médico general, que es el que ve en primer lugar a nuestros pacientes. Ya que nuestro sistema de Salud no tiene todos los recursos deseados, es que hemos tratado de poner al alcance de todos los colegas una guía de fácil manejo y esperamos que el usuario considere que al menos hemos querido lograr un mejor manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2. Para ello al final de la guía hemos incluido una propuesta de sistema para la implementación de un programa educativo.

Esta guía se realizó haciendo previamente una consulta a nivel nacional, si era necesario o no tener una guía; luego se trató de trabajar con la gran mayoría de médicos endocrinólogos a nivel nacional y se hizo una plenaria con un sistema de preguntas que sirvieron de base para modificar los documentos madre. El documento resultante fue revisado y editado por un corrector de estilo científico, el Sr. Elías Mujica Barreda, quien no escatimó esfuerzo en la tarea de hacerlo más amigable y entendible para nuestro público objetivo. Gracias a sus comentarios y sugerencias se volvieron a corregir los capítulos, se rehicieron los cuadros, se agregó información pertinente, hasta culminar con la versión que ahora compartimos con ustedes y que, como suele ocurrir en estos casos, no estamos conformes del todo por la importancia que le damos a este tema.

Nuestro agradecimiento muy especial a todos y cada uno de los que contribuyeron a este trabajo de la Sociedad Peruana de Endocrinología, así como a las empresas e instituciones que hicieron posible su publicación, en especial a Merck Sharp & Dohme – Perú.

Isaac Crespo Retes
Médico Endocrinólogo

DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO

La Diabetes Mellitus (DM) es un conjunto de enfermedades metabólicas de etiología y clínica heterogénea, caracterizadas por hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la misma, o ambas. La hiperglucemia crónica produce disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, y se asocia con lesiones a largo plazo, fundamentalmente en los ojos, riñón, sistema nervioso y corazón.

Se caracteriza por un trastorno en el metabolismo de los hidratos de carbono, en el cual la glucosa no puede entrar en las células del organismo para ser utilizada, y por lo tanto permanece en la sangre, en elevadas concentraciones. En la diabetes mellitus el exceso de azúcar en sangre (hiperglucemia) conduce a la excreción de azúcar en la orina (glucosuria), y ésta provoca la aparición de grandes cantidades de orina (poliuria); también se manifiesta por deshidratación e intensa sed. La imposibilidad de metabolizar la glucosa provoca una considerable pérdida de peso.

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), que se caracteriza por la producción insuficiente o resistencia a la insulina, constituye una patología muy prevalente entre las personas maduras y es una patología de elevada morbimortalidad. Su morbilidad está determinada fundamentalmente por las complicaciones microvasculares. En la población general, el paciente diabético presenta un riesgo 40 veces mayor de amputación, 25 veces mayor de insuficiencia renal terminal, 20 veces mayor de ceguera, 2 a 5 veces mayor de accidente vascular encefálico y entre 2 y 3 veces mayor de infarto agudo al miocardio. Sin embargo, su mortalidad se debe básicamente a las complicaciones macrovasculares, las cuales pueden estar presentes antes del diagnóstico de la enfermedad. Ello plantea un serio problema de salud pública si se considera que el año 2010 se espera que la población diabética duplique su número respecto del año 1994 y alcance cerca de los 240 millones de personas en todo el mundo.

LA INSULINA

La insulina, hormona secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, produce efectos metabólicos a nivel muscular, adiposo y hepático. Sus efectos en el metabolismo de los hidratos de carbono son de gran importancia. Después de una comida de carbohidratos aumenta la concentración plasmática de glucosa, la insulina se libera del páncreas y promueve la captación rápida, el almacenamiento en forma de glucógeno y el uso de la glucosa principalmente por el hígado, músculos y tejido graso. Entre las comidas, cuando la glucemia comienza a disminuir, se produce la liberación de glucógeno hepático y el hígado vuelve a liberar glucosa a la sangre circulante. Esta disminución de la glucemia hace que el páncreas disminuya la secreción de insulina.

La insulina también colabora en la conversión de la glucosa hepática en ácidos grasos, inhibe la gluconeogénesis, promueve el metabolismo de glucosa en el músculo y facilita su transporte a través de la membrana de la célula muscular, promueve el depósito de grasa en las células adiposas, participa en el almacenamiento de proteínas después de una gran comida y colabora en el crecimiento de los individuos.

La insulina cumple, pues, un papel muy importante en el intercambio del metabolismo entre hidratos de carbono y lípidos, ya que su existencia promueve la utilización de carbohidratos para la obtención de energía y a la vez inhibe la utilización de grasas. Sin embargo, su defecto provoca la utilización de grasas por todas las células del organismo, excepto en el tejido cerebral. Este mecanismo está regulado, en última instancia, por la concentración de glucosa en plasma, que promueve o no la secreción de insulina.

LA RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina –o resistencia insulínica– se define como la disminución de la respuesta biológica a la actividad de la hormona. Es una condición en la cual el organismo humano tiene “una dificultad” para consumir la glucosa en sus músculos, en especial del músculo esquelético que es donde se produce la mayor concentración de insulina, ya que son resistentes a la acción de la insulina que se encarga de facilitar el consumo de la glucosa por el músculo para obtener de ella la energía necesaria para su actividad diaria. Como consecuencia de la resistencia a la insulina se produce un aumento compensatorio en la secreción pancreática de insulina, o “hiperinsulinemia compensadora”, para evitar una descompensación de la tolerancia a la glucosa. Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad, la función de las células β -pancreáticas disminuye gradualmente.

La resistencia a la insulina en personas normoglicémicas predice el desarrollo de DM2 y está influenciada por factores genéticos y ambientales como la obesidad y el estilo de vida sedentario, siendo la dieta uno de los factores ambientales más influyentes en el desarrollo de esta enfermedad.

Además de la disminución de la función de las células β -, otras deficiencias hormonales ocurren conforme avanza la DM2. Con el descubrimiento de las hormonas incretinas en el decenio de 1970 y la hormona pancreática amylin en la década de 1980, ahora se entiende que varias hormonas desempeñan una función en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. Amylin y hormonas incretinas (es decir, como el péptido glucagón-1, dependiente de la glucosa insulínica polipéptido), son ahora reconocidos como factores influyentes en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Las anomalías de la glucosa es lo primero que se muestra por la hiperglucemia postprandial, que es causada por la pérdida de la primera fase de secreción de insulina y la reducción de la supresión de la producción de glucosa hepática después de las comidas debido a la deficiencia de insulina y el exceso de glucagón. Cuando la producción de glucosa hepática supera la utilización de glucosa, da como resultado la hiperglucemia en ayunas.

Además, el tejido adiposo tiene un papel importante en la patogénesis de la DM2. La resistencia a la insulina en el adipocito nivel sin límites conduce a la lipólisis y elevación de los ácidos grasos libres circulantes. Este aumento de los ácidos grasos libres, a su vez, disminuye aún más la respuesta del músculo esquelético de insulina y función de las células β , mientras impulsa el aumento de la producción de glucosa hepática. La consiguiente glucotoxicidad que se deriva de la irrestricta hiperglucemia reduce aún más la sensibilidad a la insulina y la secreción pancreática de insulina.

DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS

Para el diagnóstico de la diabetes mellitus debe realizarse una detallada historia clínica del paciente, con la finalidad de identificar factores de riesgo y estilos de vida inadecuados, así como la presencia de otras características como la hipertensión arterial, el sobrepeso y la obesidad.

Para la Diabetes Mellitus tipo 2, la prueba recomendada es la medición de la glicemia en ayunas, debido a que es una prueba rápida, aceptable y no muy costosa.

Criterios de diagnóstico

En la Tabla 1.1 se muestra el objetivo del diagnóstico para la diabetes mellitus utilizando diferentes unidades de medida ($18 \text{ mg/dl} = 1 \text{ mmol/L}$). Para el diagnóstico de la diabetes se utilizan los siguientes criterios:

- a) Glicemia en ayunas medida en plasma venoso igual o mayor a 126 mg/dl en dos oportunidades. El periodo de ayuno debe ser de por lo menos 8 horas antes de realizar dicha prueba. El paciente puede ser asintomático.

y/o

- b) Síntomas de diabetes mas una glicemia casual medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dl . Casual se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso.

y/o

- c) Glicemia medida en plasma venoso mayor o igual a 200 mg/dl , a las 2 horas de una prueba de tolerancia a la glucosa (PTG), con 75 gr de glucosa anhidra por vía oral.

Para el diagnóstico en la persona asintomática es esencial tener al menos un resultado adicional de glicemia igual o mayor a las cifras que se describen en los ítems a y b. Si el nuevo resultado no logra confirmar la presencia de diabetes mellitus, es aconsejable hacer controles periódicos hasta que se aclare la situación. En estas circunstancias el clínico debe tener en consideración factores adicionales como edad, obesidad, historia familiar y/o comorbilidades, antes de tomar una decisión diagnóstica.

Tabla 1.1. Criterios para el diagnóstico de DM, utilizando diferentes muestras de sangre y diferentes unidades de medida (18 mg/dl = 1 mmol/L).

Diagnóstico Diabetes Mellitus	Glucemia en ayunas		Glucemia en PTOG	
	mg/dl	mmol/L	mg/dl	mmol/L
Plasma o suero venoso ⁽¹⁾	≥ 126	≥ 7	≥ 200	≥ 11,1
Sangre total venosa	≥ 110	≥ 6,1	≥ 180	≥ 10
Plasma capilar	≥ 126	≥ 7	≥ 220	≥ 12,2
Sangre total capilar	≥ 110	≥ 6,1	≥ 200	≥ 11,1

⁽¹⁾ El plasma o suero debe separarse mediante centrifugación tan pronto se recoja la muestra de sangre para evitar la glicólisis que pueda dar lugar a subestimar la glucemia. Si esto no es posible, la muestra debe conservarse entre 0 y 4°C hasta la separación del plasma o suero. La adición de fluoruro de sodio no previene totalmente la glicólisis.

Prueba de tolerancia a la glucosa (PTG)

Prueba diagnóstica que se solicita a aquellas personas con sospecha clínica, factores de riesgo y/o niveles de glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl. Se requiere:

- Administrar 75 gramos de glucosa anhidra (en presentación farmacológica) diluidos en 300 ml de agua por vía oral en adultos. Rara vez se utiliza la PTG en niños, pero cuando se requiere la carga de glucosa se calcula con base en 1,75 g por kg de peso sin exceder 75 g;
- Periodo de ayuno previo de 8 a 14 horas;
- Reposo durante la prueba;
- Evitar hacer la prueba en personas con cuadros infecciosos, situaciones de estrés u otra enfermedad intercurrente;
- Suspender tres días antes el consumo de medicamentos que alteren los niveles de glucemia, como por ejemplo los corticoides; y
- No hacer dieta ni ejercicios tres días previos al examen.

Esta prueba se puede realizar en un establecimiento del primer nivel que cuente con laboratorio.

Interpretación de la prueba de tolerancia a la glucosa

Valores normales:

- Basal: 70-100 mg/dl (glucemia antes de administrar 75 gramos de glucosa anhidra vía oral).
- 120 minutos: < 140mg/dl (glucemia en plasma venoso medida a las dos horas de haber administrado 75 gramos de glucosa anhidra vía oral).

Valores anormales:

- Glucosa de ayuno alterada: 100 -125 mg/dl.
- Intolerancia a la glucosa a los 120 minutos: 140 - 199 mg/dl.
- Diabetes: mayor de 200 mg/dl a los 120 minutos o mayor a 126 en ayunas.

CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

Los nuevos criterios para el diagnóstico y clasificación de la Diabetes Mellitus (DM) fueron desarrollados casi simultáneamente por un comité de expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y por un comité asesor de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La clasificación de la DM se basa fundamentalmente en su etiología y características fisiopatológicas, pero adicionalmente incluye la posibilidad de describir la etapa de su historia natural en la cual se encuentra la persona. Esto se describe gráficamente como una matriz donde en un eje figuran los tipos de DM y en el otro las etapas (Figura 2.1).

Figura 2.1. Clasificación de la diabetes mellitus con base a tipos y etapas.

ETAPAS	Normoglucemia	Hiperglucemia		
	Regulación normal de la glucosa	Glucemia alterada de ayuno (GAA) o intolerancia a la glucosa (ITG)	Diabetes Mellitus	
No insulino-requiriente (DM-NIR)			Insulino-requiriente para control (DM-IRC)	Insulino-requiriente para sobrevivir (DM-IRS)
DM tipo 1	←-----	-----	-----→	
DM tipo 2	←-----	-----	-----→	
Otros tipos	←-----	-----	-----→	
Diabetes gestacional	←-----	-----	-----→	

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA DM

La clasificación de la DM contempla cuatro grupos:

- Diabetes tipo 1 (DM1)
- Diabetes tipo 2 (DM2)
- Otros tipos específicos de diabetes
- Diabetes gestacional (DMG)

Con frecuencia las personas con DM2 llegan a requerir insulina en alguna etapa de su vida y, por otro lado, algunos DM1 pueden progresar lentamente o tener períodos largos de remisión sin requerir la terapia insulínica. Por ello se han eliminado los términos “no insulino” e “insulinodependientes” para referirse a estos dos tipos de DM.

En la DM1 las células beta se destruyen, lo que conduce a la deficiencia absoluta de insulina. Sus primeras manifestaciones clínicas suelen ocurrir alrededor de la pubertad,

cuando ya la función se ha perdido en alto grado y la insulino-terapia es necesaria para que el paciente sobreviva.

Sin embargo, existe una forma de presentación de lenta progresión que inicialmente puede no requerir insulina y tiende a manifestarse en etapas tempranas de la vida adulta. A este grupo pertenecen aquellos casos denominados por algunos como “diabetes autoinmune latente del adulto” (LADA). Recientemente se ha reportado una forma de diabetes tipo 1 que requiere insulina en forma transitoria y no está mediada por autoinmuneidad.

La etiología de la destrucción de las células beta es generalmente autoinmune, pero existen casos de DM1 de origen idiopático donde la medición de los anticuerpos conocidos da resultados negativos. Por lo tanto, cuando es posible medir anticuerpos tales como anti-GAD65, anticélulas de islotes (ICA), antitirosina fosfatasa (IA-2) y antiinsulina, su detección permite subdividir la DM1 en: A) autoinmune; y B) idiopática.

La **DM2** se presenta en personas con grados variables de resistencia a la insulina pero se requiere también que exista una deficiencia en la producción de insulina que puede o no ser predominante. Ambos fenómenos deben estar presentes en algún momento para que se eleve la glucemia. Aunque no existen marcadores clínicos que indiquen con precisión cuál de los dos defectos primarios predomina en cada paciente, el exceso de peso sugiere la presencia de resistencia a la insulina mientras que la pérdida de peso sugiere una reducción progresiva en la producción de la hormona. Aunque este tipo de diabetes se presenta principalmente en el adulto, su frecuencia está aumentada en niños y adolescentes obesos.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la DM2 se puede subdividir en: A) predominantemente insulino-resistente con deficiencia relativa de insulina; y B) predominantemente con un defecto secretor de la insulina con o sin resistencia a la insulina.

El tercer grupo, **Otros tipos específicos de diabetes**, lo conforma un número considerable de patologías específicas que se detallan en la Tabla 2.1. **La Diabetes Mellitus gestacional (DMG)** constituye el cuarto grupo. Ésta se define como una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, de severidad variable, que se inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo. Se aplica independientemente de si se requiere o no insulina, o si la alteración persiste después del embarazo y no excluye la posibilidad de que la alteración metabólica haya estado presente antes de la gestación.

ETAPAS DE LA DM

La DM se entiende como un proceso de etiologías variadas que comparten manifestaciones clínicas comunes. La posibilidad de identificar la etapa en la que se encuentra la persona con DM facilita las estrategias de manejo.

Estas etapas son:

- A. **Normoglu- cemia.** Cuando los niveles de glucemia son normales pero los procesos fisiopatológicos que conducen a la DM ya han comenzado e inclusive pueden ser

reconocidos en algunos casos. Incluye aquellas personas con alteración potencial o previa de la tolerancia a la glucosa.

B. Hiperglucemia. Cuando los niveles de glucemia superan el límite normal. Esta etapa se subdivide en:

- a. Regulación alterada de la glucosa (incluye la glucemia de ayuno alterada y la intolerancia a la glucosa); y
- b. Diabetes mellitus propiamente dicha, que a su vez se subdivide en:
 - i. DM no insulino-requiriente
 - ii. DM insulino-requiriente para lograr control metabólico
 - iii. DM insulino-requiriente para sobrevivir (verdadera DM insulino-dependiente).

Una vez identificada la etapa (Figura 2.1), la persona puede o no progresar a la siguiente o aún retroceder a la anterior.

Por el momento no se dispone de marcadores específicos y sensibles para detectar la DM2 y la DMG en la etapa de normoglucemia. La detección de DM1 en esta etapa se basa en la combinación de análisis genéticos e inmunológicos que todavía se restringen al nivel de investigación clínica. Las etapas que le siguen se refieren al estado de hiperglucemia que se define con base en los criterios diagnósticos de DM. La distinción del paciente no insulino-requiriente (NIR), insulino-requiriente para control (RC) e insulino-requiriente para sobrevivir (IRS) se basa en la apreciación clínica, aunque existen algunos indicadores de falla de la célula beta como la falta de respuesta del péptido de conexión (péptido C) a diferentes estímulos.

Tabla 2.1. Otros tipos de diabetes.

Defectos genéticos de la función de la célula beta	Defectos del cromosoma 20, HNF-4alfa (antes MODY 1), del cromosoma 7, glucoquinasa (antes MODY 2), del cromosoma 12, HNF-1alfa (antes MODY 3), del DNA mitocondrial y otros
Defectos genéticos en la acción de la insulina	Resistencia a la insulina tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, diabetes lipoatrófica y otros
Enfermedades del páncreas exocrino	Pancreatitis, trauma del páncreas, pancreatectomía, neoplasia del páncreas, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa y otros
Endocrinopatías	Acromegalia, síndrome de Cushing, glucagenoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatina, aldosterona y otros
Inducida por drogas o químicos	Vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormonas tiroideas, diazóxido, agonistas betaadrenérgicos, tiazidas, alfa-interferón y otros
Infecciones	Rubéola congénita, citomegalovirus y otros
Formas poco comunes de diabetes mediada	Síndrome del "hombre rígido" ("stiff-man syndrome"), anticuerpos contra el receptor de la insulina y otros
Otros síndromes genéticos algunas veces asociados con diabetes	Síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome de Lawrence Moon Beidel, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader Willi y otros

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Latinoamérica (LA) incluye 21 países con casi 500 millones de habitantes y se espera un aumento del 14% en los próximos 10 años. Existe alrededor de 15 millones de personas con DM en LA, y esta cifra llegará a 20 millones en 10 años, mucho más de lo esperado por el simple incremento poblacional. Este comportamiento epidémico probablemente se debe a varios factores, entre los que destacan la raza, el cambio en los hábitos de vida y el envejecimiento de la población. La mayoría de la población latinoamericana es mestiza (excepto Argentina y Uruguay), pero todavía hay algunos países como Bolivia, Perú, Ecuador y Guatemala donde más del 40% de los habitantes son indígenas.

Estudios en comunidades nativas americanas han demostrado una latente pero alta propensión al desarrollo de diabetes y otros problemas relacionados con resistencia a la insulina, que se hace evidente con el cambio en los hábitos de vida, lo cual está ocurriendo en forma progresiva.

De hecho, entre un 20 y un 40% de la población de Centro América y la región andina todavía vive en condiciones rurales, pero su acelerada migración probablemente está influyendo sobre la incidencia de la DM2. La prevalencia en zonas urbanas oscila entre 7 y 8%, mientras en las zonas rurales es apenas del 1 al 2%. En la Tabla 3.1 se presentan algunas cifras de prevalencia de la DM2 en diferentes localidades latinoamericanas, derivadas principalmente de estudios hechos por miembros del Grupo Latinoamericano de Epidemiología de la Diabetes (GLED) y publicadas en la revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) o presentadas durante congresos de la ALAD y de la Federación Internacional de Diabetes (IDF).

También contribuye el aumento de la expectativa de vida. En la mayoría de los países de Latinoamérica la tasa anual de crecimiento de la población mayor de 60 años es del orden del 3 al 4%, mientras que en Estados Unidos no pasa del 0,5%. La prevalencia de DM2 en menores de 30 años es menor del 5% y después de los 60 sube a más del 20%.

Por otro lado, la altura parece ser un factor protector. La prevalencia de DM2 en poblaciones ubicadas a más de 3000 m sobre el nivel del mar, como El Alto en Bolivia o Huaraz en Perú, tiene proporcionalmente una prevalencia que es casi la mitad de la encontrada en poblaciones similares desde el punto de vista étnico y socioeconómico pero ubicadas a menor altura (Tabla 3.1).

La DM2 se diagnostica tarde. Alrededor de un 30 a 50% de las personas desconocen su problema por meses o años (en zonas rurales esto ocurre casi en el 100%) y en los estudios de sujetos con DM2 recién diagnosticada, la prevalencia de retinopatía oscila entre 16 y 21%, la de nefropatía entre 12 y 23% y la de neuropatía entre 25 y 40%. La DM2 ocupa uno de los primeros 10 lugares como causa de consulta y de mortalidad en

la población adulta. Los estudios económicos han demostrado que el mayor gasto de atención a la persona con diabetes se debe a las hospitalizaciones y que ese gasto se duplica cuando el paciente tiene una complicación micro o macrovascular y es cinco veces más alta cuando tiene ambas. La mayoría de las causas de hospitalización del diabético se pueden prevenir con una buena educación y un adecuado programa de reconocimiento temprano de las complicaciones.

La principal causa de muerte de la persona con DM2 es cardiovascular. Prevenirla implica un manejo integral de todos los factores de riesgo, tales como la hiperglucemia, la dislipidemia, la hipertensión arterial, el hábito de fumar, etcétera. Todos estos factores, excepto el hábito de fumar, son más frecuentes en los diabéticos y su impacto sobre la enfermedad cardiovascular también es mayor.

Tabla 3.1. Prevalencia de DM2 en algunos estudios con base poblacional de Latinoamérica, utilizando criterios de la OMS de 1985.

País	Rango Edad (años)	% prevalencia cruda (IC95%)	% prevalencia ajustada por edad para 30-64 años (IC95%)	
			Hombres	Mujeres
Argentina (Córdoba) ¹	30 – 70	8,2 (2,7 – 5,5)		
Bolivia (Santa Cruz) ¹	≥ 30	10,7 (8,4 – 13)		
Bolivia (La Paz) ¹	≥ 30	5,7 (3,9 – 7,6)		
Bolivia (El Alto) ⁵	30	2,7 (1,4 – 4)		
Brasil (Sao Paulo) ¹	30 – 69	7,3 (6,1 – 8,4)	7 (5,2 – 8,9)	8,9 (7,1 – 10,7)
Chile (Mapuches) ⁴	≥ 20	4,1 (2,2 – 6,9)		
Chile (Aymaras) ⁴	≥ 20	1,5 (0,3 – 4,5)		
Colombia (Bogotá) ¹	≥ 30	7,5 (5,1 – 9,8)	7,3 (3,7 – 10,9)	8,7 (5,2 – 12,3)
Colombia (Choachí) ³	≥ 30	1,4 (0 – 2,8)		
México (C. de M.) ¹	35 – 64	12,7 (10,1 – 15,3)		
México (SL Potosí) ¹	≥ 15	10,1 (8,3 – 11,8)		
Paraguay (Asunción) ¹	20 – 74	8,9 (7,5 – 10,3)		
Perú (Lima) ¹	≥ 18	7,6 (3,5 – 11,7)		
Perú (Tarapoto) ²	≥ 18	4,4 (0,2 – 8,6)		
Perú (Huaraz) ⁵	≥ 18	1,3 (0 – 3,8)		

¹ Urbana, ² Suburbana, ³ Rural, ⁴ Indígena, ⁵ > 3000 msnm

LA DIABETES: PARTE DEL SÍNDROME METABÓLICO

La resistencia a la insulina aumenta por factores externos relacionados con hábitos de vida poco saludables como la obesidad de predominio abdominal, el sedentarismo y el hábito de fumar. En la Tabla 3.2 se resumen los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico del síndrome metabólico. Estos criterios son difíciles de cumplir en ausencia de alteraciones en la tolerancia a la glucosa, porque la prueba de captación de glucosa en condiciones de hiperinsulinemia-euglucemia es complicada y difícil de practicar en estudios epidemiológicos. Algunos autores han propuesto pruebas más sencillas como la medición de una insulinemia basal o la relación insulinemia/glucemia utilizando un modelo matemático denominado *score* o índice HOMA (*Homeostasis Model Assessment*), para el cual existe un software denominado “The HOMA Calculator” producido por Geneviève Hines, Ian Kennedy y Rury Holman. Nos proporciona un método rápido y fácil para obtener estimados de %B y %S utilizando el modelo HOMA2. El programa puede ser empleado en plataformas Windows y Macintosh, y la versión 2.2.2 fue puesta a disposición de los usuarios en diciembre del 2007. Recomendamos a los interesados revisar la literatura reciente sobre este tema.

Empleando los criterios de la OMS con algunas modificaciones, hemos encontrado que en la zona rural alrededor del 10% de las personas tienen un síndrome metabólico. En mujeres la prevalencia es un poco más alta y no cambia mucho en la zona urbana, mientras que en los hombres se duplica. Probablemente contribuyen en gran medida los cambios en los hábitos de vida que conlleva el proceso de urbanización (o “cocacolonización” como lo denominó el filósofo Koestler). El aumento en la prevalencia del síndrome metabólico en las zonas urbanas corre paralelo con el aumento en la prevalencia de DM2.

Tabla 3.2. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico por la IDF. Se hace el diagnóstico cuando hay obesidad abdominal y dos o más componentes adicionales.

COMPONENTES	MEDIDA	PUNTO DE CORTE
Obesidad abdominal	Circunferencia de cintura	≥ 90 cm en hombres
		≥ 80 cm en mujeres
Triglicéridos altos	Triglicéridos	≥ 150 mg/dl
Colesterol HDL bajo	CHDL	> 40 mg/dl en hombres
		> 50 mg/dl en mujeres
Presión arterial alta	PA sistólica	≥ 130 mmHg
	PA diastólica	≥ 85 mmHg
Alteración en la regulación de la glucemia	Glucemia	≥ 100 mg/dl
		≥ 140 mg/dl en PTOG
		Incluye diabetes

LA DIABETES ES UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

El interés en la DM como un problema de salud pública está aumentando en Latinoamérica. La prevención y el tratamiento de las enfermedades crónicas no transmisibles se consideran ahora como una de las prioridades en países donde antes la mayoría de los recursos se destinaban al problema materno infantil.

Con el impulso dado por la Declaración de las Américas (DOTA), varios países están desarrollando programas nacionales de diabetes. La declaración fue elaborada por personas de toda América involucradas en la atención del diabético y fue respaldada por organismos como la IDF, la Oficina Panamericana de la Salud (OPS) y la industria farmacéutica. La ALAD también forma parte de ese grupo, que a través de un comité permanente sigue implementando los planes propuestos en el documento. Estos se resumen en diez puntos:

1. Reconocer a la diabetes como un problema de salud pública serio, común, creciente y costoso;
2. Desarrollar estrategias nacionales de diabetes que incluyan metas específicas y mecanismos de evaluación de resultados;
3. Elaborar e implementar programas nacionales de diabetes;
4. Destinar recursos adecuados, apropiados y sostenibles a la prevención y manejo de la diabetes;
5. Desarrollar e implementar un modelo de atención integral de la diabetes que incluya educación;
6. Asegurar la disponibilidad de insulina, otros medicamentos y elementos para el autocontrol;
7. Asegurar que la persona con diabetes pueda adquirir los conocimientos y habilidades necesarias para cuidarse a sí misma;
8. Desarrollar organizaciones nacionales que alerten a la comunidad sobre la importancia de la diabetes y la involucren en los programas;
9. Desarrollar un sistema de información que permita evaluar la calidad de la atención prestada; y
10. Promover alianzas estratégicas entre todas las organizaciones involucradas en el cuidado de la diabetes

PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La prevención de la diabetes y sus complicaciones implica adoptar un conjunto de acciones para evitar su aparición o progresión. Esta prevención se puede realizar en tres niveles: prevención primaria, secundaria y terciaria.

Prevención primaria

La prevención primaria tiene como objetivo evitar la enfermedad. En la práctica, se refiere a toda actividad que tenga lugar antes de la manifestación de la enfermedad, con el propósito específico de prevenir su aparición. Se proponen dos tipos de estrategias de intervención primaria:

1. En la población general para evitar y controlar el establecimiento del síndrome metabólico como factor de riesgo tanto de diabetes como de enfermedad cardiovascular. Varios factores de riesgo cardiovascular son potencialmente modificables tales como obesidad, sedentarismo, dislipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo y nutrición inapropiada.

Puesto que la probabilidad de beneficio individual a corto plazo es limitada, es necesario que las medidas poblacionales de prevención sean efectivas a largo plazo.

Las acciones de prevención primaria deben ejecutarse no sólo a través de actividades médicas, sino también con la participación y compromiso de la comunidad y autoridades sanitarias, utilizando los medios de comunicación masivos existentes en cada región (radio, prensa, TV, etcétera).

2. En la población que tiene un alto riesgo de padecer diabetes para evitar la aparición de la enfermedad. Se proponen las siguientes acciones:
 - Educación para la salud principalmente a través de folletos, revistas, boletines, etcétera;
 - Prevención y corrección de la obesidad promoviendo el consumo de dietas con bajo contenido graso, azúcares refinados y alta proporción de fibra;
 - Precaución en la indicación de fármacos diabetogénicos como son los corticoides;
 - Estimulación de la actividad física.

Prevención secundaria

La prevención secundaria se hace principalmente para evitar las complicaciones, con énfasis en la detección temprana de la diabetes como estrategia de prevención a este nivel. Tiene como objetivos:

- Procurar la remisión de la enfermedad, cuando ello sea posible;
- Prevenir la aparición de complicaciones agudas y crónicas;
- Retardar la progresión de la enfermedad. Las acciones se fundamentan en el control metabólico óptimo de la diabetes.

Prevención terciaria

La prevención terciaria está dirigida a evitar la discapacidad funcional y social, y a rehabilitar al paciente discapacitado. Tiene como objetivos:

- Detener o retardar la progresión de las complicaciones crónicas de la enfermedad;
- Evitar la discapacidad del paciente causada por etapas terminales de las complicaciones como insuficiencia renal, ceguera, amputación, etcétera; e
- Impedir la mortalidad temprana.

Las acciones específicas en los distintos niveles de prevención requieren la participación de profesionales especializados en las diferentes complicaciones de la diabetes, que se detallan más adelante.

CONTROL CLÍNICO Y METABÓLICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

El control de la diabetes mellitus significa eliminar los síntomas, evitar las complicaciones agudas y disminuir la incidencia y progresión de las complicaciones crónicas microvasculares. El combinar el control de la diabetes con el de otros problemas asociados, como la hipertensión arterial y la dislipidemia, también permite prevenir las complicaciones macrovasculares, aquellas que afectan los grandes vasos y que son la causa de muerte del 80% de los diabéticos.

Para lograr un buen control de la DM2 se debe alcanzar metas establecidas para cada uno de los parámetros que contribuyen a establecer el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas como la glucemia y la hemoglobina glucosilada, los lípidos, la presión arterial y las medidas antropométricas relacionadas con la adiposidad. Se debe tener en cuenta que para la mayoría de estos parámetros no existe un umbral por debajo del cual se pueda asegurar que la persona con diabetes nunca llegará a desarrollar complicaciones. Por consiguiente, las metas que se presentan en la Tabla 4.1 son en cierta medida arbitrarias y se han establecido con base en criterios de riesgo-beneficio al considerar los tratamientos actuales, pero pueden cambiar con los resultados de nuevos estudios.

Se han colocado como niveles “adecuados” aquellos con los cuales se ha logrado demostrar reducción significativa del riesgo de complicaciones crónicas y por lo tanto se consideran de bajo riesgo. Niveles “inadecuados” son aquellos por encima de los cuales el riesgo de complicaciones es alto.

¿Cuándo se alcanza un buen control glucémico? Se podría suponer que si una persona logra reducir sus glucemias por debajo de los niveles diagnósticos de DM, cesaría el riesgo de microangiopatía, y si las logra colocar por debajo del nivel diagnóstico de intolerancia a la glucosa (ITG) se reducirá significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares.

Estudios como el UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*, el estudio de seguimiento de la DM2 más largo y con mayor tamaño muestral de los realizados hasta ahora), y el DCCT (*The Diabetes Control and Complications Trial*, específicamente para la DM1), mostraron que la relación entre la hemoglobina glucosilada estable (A1c) y el riesgo de complicaciones es lineal, sin que se pueda identificar un nivel donde el riesgo desaparezca. Por ahora los valores ‘normales’ siguen siendo la meta óptima, a pesar de que no se han podido mantener en ningún estudio hasta el momento. En la Tabla 4.1 se describen las metas actuales para el control de la glucemia y la A1c.

Tabla 4.1. Metas para el control de los parámetros de control glucémico a la luz de la evidencia actual. Los valores de glucemia están en mg/dl (para convertir a mmol/L divídalos entre 18).

Nivel	Normal	Adecuado	Inadecuado
Riesgo complicaciones crónicas		bajo	alto
Glucemia ayunas	< 100 ⁽¹⁾	70	≥ 120
Glucemia 1-2 horas postprandial	< 140	70 - 140 ⁽²⁾	≥ 180
A1c (%)	< 6 ⁽³⁾	< 6,5 ⁽⁴⁾	≥ 7 ⁽⁴⁾

(1) El riesgo de hipoglucemia aumenta significativamente cuando se mantienen niveles dentro del rango de una persona no diabética mediante el uso de hipoglucemiantes y debe evitarse en adultos mayores permitiendo metas menos estrictas.

(2) La reducción a límites normales de la glucemia postprandial suele tener menor riesgo de hipoglucemia por lo cual es también una meta adecuada

(3) La A1c normal también se puede definir como el valor promedio para la población no diabética de referencia. + 2 desviaciones estándar usando el método de referencia del DCCT es 6,1%

(4) Con los nuevos tratamientos ya es posible obtener y quizás mantener una HbA1c casi normal. Aunque todas las Asociaciones Internacionales de Diabetes concuerdan en que se debe tratar de alcanzar esta meta, la mayoría propone que se baje a menos de 7% y que un valor mas alto ya obliga a actuar para iniciar o cambiar una terapia.

MÉTODOS PARA EVALUAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA

A. Automonitoreo

El automonitoreo en sangre capilar utilizando tirillas reactivas y un glucómetro para su lectura es el método ideal. Su resultado se suele identificar como “glucometría” para diferenciarlos de la glucemia medida en el laboratorio. Se recomienda hacer glucometrías diarias y a diferentes horas del día (pre y/o postprandiales), según criterio médico. El automonitoreo es especialmente útil para conocer el comportamiento de la glucemia en los períodos postprandiales y en las horas de la tarde y la noche, cuando el paciente no tiene acceso fácil al laboratorio. Sin embargo, su costo y necesidad de educación y entrenamiento pueden volverlo difícil de aplicar en algunos lugares.

B. Monitoreo en el laboratorio

Toda persona con DM2 que no pueda practicar el automonitoreo debería medirse la glucemia una vez por semana o al menos una vez por mes. Se puede requerir una frecuencia mayor si no se logra un control adecuado, lo cual puede ser un motivo para recurrir al automonitoreo.

C. Monitoreo ambulatorio continuo

Es una forma de conocer las variaciones de la glucemia durante 24 horas y hasta por 3 días, mediante la colocación de un sensor que mide la glucosa en el líquido intersticial y la convierte en valores equivalentes de glucemia. El equipo necesario para poder

efectuar la medición y el almacenamiento de los datos tiene un costo alto, por lo cual su utilización es limitada. Puede ser especialmente útil en personas con diabetes lábil, conocida también como diabetes inestable porque con frecuencia el nivel de glucosa en la sangre pasa muy rápidamente de alto a bajo y viceversa, vale decir con insulino terapia intensiva de difícil ajuste y/o con hipoglucemias frecuentes y asintomáticas.

Se debe motivar a toda persona con DM2 para que utilice el automonitoreo regularmente y se debe apoyar todo esfuerzo tendiente a facilitar la disponibilidad de glucómetro y tirillas al menor costo posible.

El automonitoreo es indispensable en las personas con DM2 embarazadas y/o que están utilizando insulina. La frecuencia depende de la intensidad de la insulino terapia. Si el tipo de insulino terapia es basal, la frecuencia diaria mínima debe de ser de una vez al día, en ayunas. Si el tipo es convencional, dos veces al día y preprandiales. Y si el tipo es insulino terapia intensiva, se recomienda el automonitoreo tres a más veces al día, pre y postprandiales.

En las personas que están en tratamiento con antidiabéticos orales, la frecuencia depende de la estabilidad e intensidad del manejo. Se recomienda mínimo una vez a la semana y se debe intensificar cuando:

- √ Se inicia un nuevo tratamiento.
- √ Se cambia la medicación o la dosis.
- √ La A1c se encuentra por fuera de la meta.
- √ Se presenta una enfermedad intercurrente.
- √ Se presentan hipoglucemias frecuentes y/o sin aviso.

Por otro lado, los estudios que han establecido las metas para la prevención de complicaciones crónicas como el DCCT y el UKPDS utilizaron la hemoglobina A1c medida por cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Actualmente existen métodos más sencillos que han sido calibrados con base en el método de referencia del estudio DCCT y pueden ser utilizados. Es recomendable que el laboratorio informe el método utilizado en la medición de la A1c y si se trata de un método calibrado con el método de referencia del estudio DCCT. Para conocer si un determinado método está estandarizado y cuáles son sus limitaciones, se puede consultar con el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (www.missouri.edu/~diabetes/ngsp). La A1c es generalmente dos puntos inferior a la hemoglobina glucosilada total (A1), que incluye fracciones inestables, pero la diferencia puede ser mayor y por lo tanto no hay buena concordancia entre las dos pruebas.

La fructosamina mide la glucosilación de la albúmina cuya vida media es más corta, pero su correlación con las complicaciones crónicas no ha sido establecida.

Frecuencia que debe medirse la A1c

La A1c se debe determinar cada tres o cuatro meses, especialmente si no está bien controlada. En pacientes con una diabetes estable debe medirse al menos dos veces al año. En la Tabla 4.2 se establecen las equivalencias aproximadas entre la A1c y el promedio de glucemias cuando se hacen múltiples mediciones diarias.

Tabla 4.2. Equivalencias aproximadas entre la A1c y el promedio de glucemias medidas durante 24 horas.

Promedio glucemias (mg/dl)	A1c (%)
345	12
310	11
275	10
240	9
205	8
170	7
135	6

Control de lípidos

¿Cuándo se alcanza un buen control de los lípidos? Toda persona con diabetes debe tratar de mantener el nivel más bajo posible de colesterol LDL (cLDL) y de triglicéridos, y el nivel más alto posible de colesterol HDL (cHDL).

En términos generales, ninguna persona con diabetes debería tener un cLDL por encima de 130 mg/dl (3,4 mmol/L), ni unos triglicéridos por encima de 200 mg/dl (2,3 mmol/L). Sin embargo, en los casos en que la A1c esté alta, la diabetes tenga una larga duración, se acompañe de algún otro factor de riesgo cardiovascular y/o el riesgo coronario calculado sea mayor del 20% a 10 años, se recomienda bajar estos niveles a menos de 100 (2,6 mmol/L) y 150 mg/dl (1,7 mmol/L), respectivamente. Esto suele ocurrir en un alto porcentaje de los pacientes mayores de 40 años.

¿Con qué frecuencia se debe medir el perfil de lípidos? A toda persona con diabetes se le debe medir un perfil de lípidos por lo menos una vez al año, o con mayor frecuencia si el resultado de los análisis no es adecuado y/o la persona está bajo tratamiento.

El perfil de lípidos se debe medir en ayunas para evitar el efecto de la comida sobre los triglicéridos. El colesterol LDL se calcula restando del colesterol total el colesterol HDL y la quinta parte del valor de triglicéridos, siempre y cuando estos no sean mayores de 400 mg/dl (fórmula de Friedewald).

$$\text{LDL} = \text{COLESTEROL TOTAL} - (\text{TG}/5 + \text{HDL})$$

TG= Triglicéridos

El colesterol no-HDL se calcula restando el cHDL del colesterol total una vez que se ha alcanzado la meta de cLDL, y puede ser útil para establecer si el exceso de triglicéridos se encuentra en fracciones lipoprotéicas aterogénicas y por consiguiente conviene tratarlo.

El colesterol no-HDL no debe exceder 30 mg/dl por encima de la meta de cLDL (por ejemplo no debe ser mayor de 130 mg/dl si la meta de cLDL es de 100 mg/dl).

El peso

¿Cuál es el peso que debería tener una persona con DM? La OMS ha establecido que una persona es obesa cuando el índice de masa corporal (IMC) es mayor de 30 kg/m² y tiene sobrepeso cuando el IMC está entre 25 y 29,9 kg/m². El IMC se calcula dividiendo el peso en kilogramos por la talla en metros elevada al cuadrado. Idealmente toda persona con diabetes debería tratar de mantener su IMC en el rango normal (menor de 25 kg/m²). Sin embargo, se puede considerar un IMC menor de 27 kg/m² como una meta intermedia que equivale a tener un sobrepeso menor del 20%.

Circunferencia de la cintura

¿Cuál es la circunferencia de la cintura que debería tener una persona con DM? Prácticamente toda persona con un IMC mayor de 30 kg/m² tiene exceso de grasa visceral y por consiguiente se puede considerar que tiene también obesidad abdominal. Las personas con un IMC inferior y aún en el rango normal, pueden tener exceso de grasa de predominio visceral (obesidad abdominal) que se puede identificar mediante la medición de la circunferencia de la cintura. Este procedimiento debe hacerse con el sujeto de pie, colocando la cinta métrica alrededor de la cintura en posición paralela al piso y pasando por el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca de ambos lados. La medida se debe tomar dos veces mientras el sujeto se encuentra al final de la espiración normal. En población latinoamericana se considera que hay obesidad abdominal cuando la circunferencia de la cintura es igual o mayor a 90 cm en hombres y 80 cm en mujeres.

La presión arterial

¿Cuál es la presión arterial que debería tener una persona con DM? La OMS sigue considerando hipertensa a la persona que tenga una presión arterial (PA) superior a 140/90 mmHg. Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado el beneficio de lograr presiones arteriales diastólicas de 80 mmHg o menos en personas con DM. Con relación a la presión arterial sistólica, todavía no hay suficiente evidencia para establecer un nivel óptimo en personas con diabetes. La OMS y el National Joint Committee (NJC) en su sexto informe sugieren que se considere como PAS “óptima” un valor inferior a 120 mmHg para la población general. En la mayoría de las guías actuales se propone que toda persona con DM mantenga su PA por debajo de 130/80 mmHg y ésta sigue siendo la recomendación de la ALAD.

Albúmina en la orina

¿Cuál es el nivel más adecuado de microalbuminuria? En la mayoría de las personas que no tienen diabetes no se detecta albúmina en la orina. Un valor igual o superior a 30 mg en orina de 24 horas indica presencia de daño renal (ver capítulo sobre neuropatía), y actualmente se considera también como un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular en personas con diabetes. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que niveles inferiores al mencionado ya indican la presencia de disfunción endotelial, caracterizada por un desbalance en los factores de relajación y contracción derivados del endotelio. Actualmente se recomienda medir la microalbuminuria en una

muestra aislada de orina, preferiblemente la primera de la mañana, y el resultado se debe reportar con relación a la creatinuria a manera de índice. El índice microalbuminuria/creatinuria se considera anormal a partir de 30 mg/gm y equivale a los 30 mg de albuminuria en orina de 24 horas. Como medida inicial de tamizaje, la microalbuminuria se puede medir utilizando tirillas o pastillas reactivas, pero siempre se debe confirmar con un método cuantitativo estandarizado.

Protocolo de control clínico y de laboratorio

El objetivo de este protocolo es permitir la evaluación inicial y periódica del paciente diabético en sus aspectos clínicos, metabólicos y psicosociales. En la Tabla 4.3 se detalla la frecuencia con la cual se deben realizar los componentes más importantes de esta evaluación. Algunos de los parámetros pueden requerir controles más frecuentes para evaluar el efecto del tratamiento.

Tabla 4.3. Protocolo para el seguimiento de la persona adulta con diabetes.

Procedimiento	Inicial	Cada 3 ó 4 meses ⁽¹⁾	Anual
Historia clínica completa	X		
Actualización datos historia clínica	X		X
Evolución de problemas activos y nuevos eventos	X	X	
Examen físico completo	X		X
Talla	X		
Peso e IMC	X	X	X
Circunferencia de cintura	X	X	X
Presión arterial	X	X	X
Pulsos periféricos	X		X
Inspección de los pies	X	X	X
Sensibilidad pies (vibración, monofilamento)	X		X
Reflejos aquiliano y patelar	X		X
Fondo de ojo con pupila dilatada o fotografía no midriática de retina	X		X ⁽³⁾
Agudeza visual	X		X
Examen odontológico	X		X
Glucemia	X	X	X
A1c	X	X	X
Perfil lipídico	X		X
Parcial de orina	X		X
Microalbuminuria	X		X
Creatinina	X		X
Electrocardiograma	X		X
Prueba de esfuerzo ⁽²⁾	X		X
Ciclo educativo	X		X
Reforzamiento de conocimientos y actitudes	X	X	
Evaluación psicosocial	X		X

(1) Toda persona con diabetes debe ser controlada al menos cada tres o cuatro meses pero puede ser más frecuente si el caso lo requiere, por ejemplo cuando se está haciendo ajustes en las dosis de los medicamentos para lograr un mejor control metabólico (la HbA1c se sigue midiendo cada tres o cuatro meses).

(2) Se recomienda en personas mayores de 35 años, especialmente si van a iniciar un programa de ejercicio intenso. No hay evidencia que indique la frecuencia de este examen.

(3) Estudios de costo-beneficio sugieren que el examen oftalmológico se repita cada dos años cuando es normal.

NUTRICIÓN Y DIABETES

El tratamiento no farmacológico y en particular la reducción de peso en el obeso, sigue siendo el único tratamiento integral capaz de controlar simultáneamente la mayoría de los problemas metabólicos de la persona con DM2, incluyendo la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la hipertrigliceridemia y la hipertensión arterial. Se pueden lograr cambios significativos con una reducción de un 5 a 10% del peso (evidencia nivel 1) y por consiguiente éste debe ser siempre uno de los primeros objetivos del manejo de la diabetes en el paciente con sobrepeso (recomendación A).

El tratamiento no farmacológico de la DM2 comprende tres aspectos básicos: plan de alimentación, ejercicio físico y hábitos saludables.

PLAN DE ALIMENTACIÓN

Características generales

El plan de alimentación es el pilar fundamental del tratamiento de la diabetes. No es posible controlar los signos, síntomas y consecuencias de la enfermedad sin una adecuada alimentación. En líneas generales, éste debe tener las siguientes características:

- Debe ser personalizado y adaptado a las condiciones de vida del paciente. Cada individuo debe recibir instrucciones dietéticas de acuerdo con su edad, sexo, estado metabólico, situación biológica (embarazo, etcétera), actividad física, enfermedades intercurrentes, hábitos socioculturales, situación económica y disponibilidad de los alimentos en su lugar de origen (recomendación D).
- Debe ser fraccionado. Los alimentos se distribuirán en cinco a seis porciones diarias de la siguiente forma: desayuno, colación o merienda, almuerzo, colación o merienda, comida o cena y colación nocturna (esta última para pacientes que se aplican insulina en la noche). Con el fraccionamiento mejora la adherencia a la dieta, se reducen los picos glucémicos postprandiales, y resulta especialmente útil en los pacientes en insulinoterapia (recomendación D).
- La sal deberá consumirse en cantidad moderada (seis a ocho gramos) y sólo restringirse cuando existan enfermedades concomitantes (hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal) (recomendación D).
- No es recomendable el uso habitual de bebidas alcohólicas (precaución). Cuando se consuman, deben siempre ir acompañadas de algún alimento, ya que el exceso de alcohol puede producir hipoglucemia en personas que utilizan hipoglucemiantes

orales o insulina. Está contraindicado en personas con hipertrigliceridemia (contraindicación D).

- Las infusiones como café, té, aromáticas y mate no tienen valor calórico intrínseco y pueden consumirse libremente (recomendación D).
- Los jugos tienen un valor calórico considerable y su consumo se debe tener en cuenta para no exceder los requerimientos nutricionales diarios. Es preferible que se consuma la fruta completa en lugar del jugo (recomendación D). Los jugos pueden tomarse como sobremesa pero nunca para calmar la sed (recomendación D). La sed indica generalmente deshidratación, cuya principal causa en una persona con diabetes es hiperglucemia. En estos casos se debe preferir el agua. Las bebidas energéticas contienen azúcar y no se aconsejan tampoco para calmar la sed (precaución).
- Es recomendable el consumo de alimentos ricos en fibra soluble. Dietas con alto contenido de fibra especialmente soluble (50 g/día) mejoran el control glucémico, reducen la hiperinsulinemia y reducen los niveles de lípidos (evidencia nivel 2).

Elaboración

Cálculo del valor calórico total

El valor calórico total (VCT) dependerá del estado nutricional de la persona y de su actividad física.

- La persona con sobrepeso (IMC > 25) se manejará con dieta hipocalórica (recomendación D). Se debe calcular al menos una reducción de 500 kcalorías diarias sobre lo que normalmente ingiere, aunque la mayoría de las dietas hipocalóricas efectivas contienen un VCT entre 1.000 y 1.500 kcal diarias. Esto implica sustituir la mayoría de las harinas por verduras, restringir la grasa contenida en los productos cárnicos y limitar el consumo de aceite vegetal.
- La persona con peso normal (IMC entre 19 y 25) debe recibir una dieta normocalórica (recomendación D). Si ha logrado mantener un peso estable con la ingesta habitual, sólo requiere modificaciones en sus características y fraccionamiento, mas no en su VCT. Éste se calcula entre 25 y 40 kcal por kg por día según su actividad física.
- En la persona con bajo peso (IMC < 19) que no tenga historia de desnutrición, la pérdida de peso generalmente indica carencia de insulina. Por lo tanto sólo puede recuperarlo con la administración simultánea de insulina y alimentos cuyo valor calórico no tiene que ser necesariamente superior al normal (recomendación D).

Proporción de los nutrientes

- Ingesta de proteínas: se recomienda no excederse de 1 g por kg de peso corporal al día.
- Ingesta de carbohidratos: estos deben representar entre el 50% y el 60% del valor

calórico total (VCT), prefiriendo los complejos con alto contenido de fibras solubles como las leguminosas (granos secos), vegetales y frutas enteras con cáscara. Aunque cantidades moderadas de sacarosa (menos del 19% del VCT) no parecen tener un efecto peor que su equivalente en almidones (evidencia nivel 2), conviene descartar los azúcares simples (miel, panela, melaza, azúcar), porque generalmente se tienden a consumir como extras (recomendación D).

- Ingesta de grasas: éstas no deben constituir más del 30% del VCT. Se debe evitar que más de un 10% del VCT provenga de grasa saturada (recomendación D). Es recomendable que al menos un 10% del VCT corresponda a grasas monoinsaturadas, aunque esta medida no es posible en muchas regiones latinoamericanas. El resto debe provenir de grasas poliinsaturadas. Los aceites monoinsaturados y el eicosapentanoico (de pescado) tienen un efecto benéfico sobre los triglicéridos (evidencia nivel 1 y 2 respectivamente). No es aconsejable exceder el consumo de 300 mg diarios de colesterol (recomendación D). En la Tabla 5.1 se describen las principales fuentes de los diferentes tipos de grasas comestibles.
- Ejemplo: un individuo de 70 kg debe consumir 70 g de proteína que equivalen a 280 kcal (cada gramo aporta 4 kcal). Eso equivale al 20% del VCT si se le ha calculado un VCT de 1.400 kcal. El 80% restante se puede repartir 50% para carbohidratos (700 kcal) y 30% para grasas (420 kcal). Como un gramo de carbohidrato aporta 4 kcal y uno de grasa aporta 9 kcal, la distribución anterior equivale a 175 y 47 gramos, respectivamente.

Tabla 5.1. Fuentes alimentarias de los diferentes tipos de grasa.

TIPO DE GRASAS	ALIMENTOS DONDE PREDOMINAN
Saturadas	Grasas de origen animal incluyendo lácteos y aceites de coco y palma
Monoinsaturadas	Aceite de oliva y canola, aguacate o palta, maní, nueces
Poliinsaturadas	Grasa de pescado, aceites de vegetales como maíz, soya, girasol o maravilla, uva
Hidrogenadas o trans (equivalen a las saturadas)	Margarinas
Colesterol	Yema de huevo, vísceras, crustáceos

Uso de alimentos “dietéticos”

- Edulcorantes: el uso moderado de aspartame, sacarina, acesulfame K y sucralosa no representa ningún riesgo para la salud y pueden recomendarse para reemplazar el azúcar (recomendación D). Su valor calórico es insignificante. Esto incluye gaseosas dietéticas y algunos productos que aparte de los edulcorantes no tienen ningún otro componente alimenticio (gelatinas, etcétera). Por el contrario, edulcorantes como el sorbitol o la fructosa sí tienen valor calórico considerable y éste debe tenerse en cuenta cuando se consumen como parte de productos elaborados. Siempre debe considerarse el costo económico adicional de este tipo de productos.

- Productos elaborados con harinas integrales: la gran mayoría de estos son elaborados con harinas enriquecidas con fibra insoluble (salvado, etcétera), que no tiene ningún efecto protector sobre la absorción de carbohidratos. Su valor calórico suele ser similar al de su contraparte no “dietética” y por consiguiente deben ser consumidos con las mismas precauciones. Además tienen un alto costo y por lo tanto no son aconsejables (precaución).
- Lácteos “dietéticos”: en general son elaborados con leche descremada que tiene un valor calórico menor y un contenido de grasas saturadas mucho más bajo, mientras que su contenido relativo de calcio aumenta. Son recomendables y especialmente útiles para las comidas suplementarias junto con las frutas (recomendación D).

Modificaciones en presencia de comorbilidades

- *Hipercolesterolemia*: restringir aún más el consumo de grasas de origen animal en cárnicos y lácteos, incrementar el consumo de pescado, preferir aceites vegetales ricos en ácidos grasos monoinsaturados o poliinsaturados y evitar alimentos con alto contenido de colesterol (recomendación A).
- *Hipertrigliceridemia*: las recomendaciones son muy similares a las de la persona obesa, con énfasis en la reducción de peso, limitar el consumo de carbohidratos refinados aumentando los ricos en fibra soluble y suprimir el alcohol (recomendación A).
- *Hipertensos*: restringir la ingesta de sal a 4 g diarios. La medida más sencilla es la de no agregar sal a las comidas, sustituyéndola por condimentos naturales (recomendación D).
- *Insuficiencia renal*: dietas con restricción protéica de 0,3 a 0,8 g/kg han demostrado ser benéficas en pacientes con DM1 y nefropatía (evidencia nivel 1), pero su utilidad en DM2 no ha sido demostrada. La proporción de proteínas de origen animal y vegetal debe ser 1:1 (recomendación C). Otros problemas que se presentan en la insuficiencia renal avanzada como la hiperkalemia deben ser manejados por un especialista en nutrición.

EJERCICIO FÍSICO

Se considera como actividad física todo movimiento corporal originado en contracciones musculares que genere gasto calórico. Ejercicio es una subcategoría de actividad física que es planeada, estructurada y repetitiva.

El ejercicio deberá cumplir con las siguientes metas:

- A corto plazo, cambiar el hábito sedentario, mediante caminatas diarias al ritmo del paciente (recomendación D).

- A mediano plazo, la frecuencia mínima deberá ser tres veces por semana en días alternos, con una duración mínima de 30 minutos cada vez (recomendación C).
- A largo plazo, aumento en frecuencia e intensidad, conservando las etapas de calentamiento, mantenimiento y enfriamiento. Se recomienda el ejercicio aeróbico (caminar, trotar, nadar, ciclismo, etcétera) (recomendación D).

El ejercicio intenso o el deporte competitivo requieren de medidas preventivas, como:

- Evaluación del estado cardiovascular en pacientes mayores de 30 años o con diabetes de más de diez años de evolución (hay riesgos mayores en caso de existir retinopatía proliferativa, neuropatía autonómica y otras).
- Las personas insulino-requirientes, por el riesgo de hipoglucemia, deben consumir una colación rica en carbohidratos complejos antes de iniciar el deporte y tener a su disposición una bebida azucarada (recomendación D). Eventualmente el médico indicará un ajuste de la dosis de insulina.
- No se recomiendan los ejercicios de alto riesgo donde el paciente no puede recibir auxilio de inmediato (alpinismo, aladeltismo, buceo, etcétera) (precaución).
- Debe hacerse énfasis en la revisión de los pies antes de cada actividad física (recomendación D).
- Está contraindicada la actividad física en pacientes descompensados, ya que el ejercicio empeora el estado metabólico (precaución).

HÁBITOS SALUDABLES

Es indispensable que toda persona con diabetes evite o suprima el hábito de fumar (recomendación D). El riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares aumenta significativamente y es aún superior al de la hiperglucemia.

La alimentación juega un papel de gran importancia en el control y en la prevención de la diabetes. Una alimentación adecuada, mantener el peso ideal y practicar habitualmente ejercicio físico resulta fundamental para prevenir o controlar el aumento del nivel de azúcar en la sangre. Es importante que la persona diabética acuda al médico o dietista para que le facilite una dieta adecuada para su persona.

TRATAMIENTO CON ANTIDIABÉTICOS ORALES

Todo paciente con Diabetes Mellitus tipo 2 es candidato a un régimen dietético adecuado y a un plan de ejercicios. Para los pacientes que no muestran respuesta satisfactoria en términos de control de la glucemia, está indicado el uso de fármacos orales.

Se debe iniciar el tratamiento farmacológico con antidiabéticos orales en toda persona con Diabetes Mellitus tipo 2 que no haya alcanzado las metas de buen control glucémico con los cambios terapéuticos en el estilo de vida (CTEV) (recomendación A).

En los casos en que las condiciones clínicas del individuo permiten anticipar que esto va a ocurrir, se debe considerar el inicio del tratamiento farmacológico desde el momento del diagnóstico de la diabetes al mismo tiempo con los CTEV (recomendación A).

MEDICAMENTOS

Existen fármacos antihiper glucemiantes (metformina, acarbosa y tiazolidinedionas), análogos de incretinas que en monoterapia no causan hipoglucemia, y medicamentos hipoglucemiantes (sulfonilureas y meglitinidas) que estimulan la secreción de insulina en la célula beta del páncreas.

Cuando la monoterapia es insuficiente, está indicada la adición de un segundo fármaco, con un mecanismo de acción distinto. Incluso es posible combinar tres antidiabéticos orales diferentes, siempre y cuando sean tenidas en cuenta sus contraindicaciones así como las características individuales del paciente.

El siguiente texto describe los fármacos orales disponibles en la actualidad. En las tablas, así como en los recuadros, se presenta información sobre el efecto de la medicación oral en los niveles de HbA1c en su uso como monoterapia y en diversas combinaciones.

Secretagogos

Secretagogos son estimulantes de la secreción de insulina. Existen dos grandes grupos: sulfonilureas y metiglinidas.

Sulfonilureas

Las sulfonilureas controlan los niveles de glucosa en sangre mediante el aumento de la secreción de insulina del páncreas. Por su unión a receptores de la superficie de las células β -pancreáticas, estos agentes causan variaciones de voltaje de los canales dependientes

de potasio adenosina trifosfato, que facilita la despolarización de la membrana celular y permiten la entrada de calcio en la célula, y la secreción de insulina. Las sulfonilureas reducen los niveles de HbA1c entre 1% y el 2%.

Disminuye la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática. Al parecer aumenta la sensibilidad a la insulina de los tejidos extrapancreáticos. Se produce una disminución de la glucemia sólo en aquellos pacientes capaces de sintetizar insulina; no influye en la producción de insulina por las células beta, pero parece potenciar su liberación desde estas células pancreáticas. Su vida media es de 10 horas, el tiempo hasta la concentración máxima es de 4 horas; la absorción es rápida y su unión a las proteínas es muy elevada (90%). Se metaboliza en el hígado y sus metabolitos inactivos se excretan por vía biliar en 50% y el resto por el riñón.

Aunque la dosificación óptima de las sulfonilureas varía según la generación del fármaco, se aconseja iniciar con la mitad de la dosis recomendada. Así, con la glibenclamida, iniciar con media tableta al día (2,5 ml) antes del desayuno, y aumentar progresivamente hasta estabilizar los niveles de glucosa sanguínea. En pacientes susceptibles a los hipoglicemiantes se debe hincar con 1,25 ml antes del desayuno; ya que no hay esquema establecido de dosificación, ésta se debe ajustar a la menor dosis necesaria para alcanzar un control adecuado de la glicemia en ayunas. Es de utilidad medir periódicamente la hemoglobina glicosilada.

Debido a que la mayoría de estos agentes se metabolizan en el hígado y eliminados por el riñón, es que deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Las sulfonilureas han sido aprobadas como monoterapia y en combinación con otras clases de drogas por vía oral no han sido aprobados para el uso combinado con glinides.

SULFONILUREAS:

- Actúan al unirse a su receptor en la superficie de las células beta pancreáticas, encargadas de la producción de insulina. Al liberar insulina, la glucosa desciende en sangre. Entre ellas se diferencian por la vida media que como mínimo es de 12 horas. Por este motivo pueden llegar a tomarse una sola vez al día.
- **Efectos secundarios:** su principal efecto secundario es la aparición de hipoglucemias (bajadas de azúcar), sobre todo cuando retrasamos la comida o estamos en ayunas por algún motivo. Además su inicio suele acompañarse de un aumento de peso de entre 2 y 5 kg.
- Es aconsejable tomar estos fármacos unos 15 minutos antes de las comidas.
- **Contraindicaciones:** la mayoría se metaboliza a través del hígado o el riñón, por eso en muchas ocasiones están contraindicadas si existe alteración de alguno de estos órganos.

Departamento de Endocrinología y Metabolismo
CLINICA UNIVERSITARIA DE NAVARRA

Metiglinidas

Las metiglinidas emplean un mecanismo de acción similar a las sulfonilureas para facilitar el control de la glucemia, aunque tienen mucho menos vida media metabólica. Estimulan una rápida pero efímera liberación de insulina por las células β -pancreáticas que dura entre 1 y 2 horas. Cuando se toman en las comidas, estos agentes atenúan los incrementos de la glucosa posprandial y disminuyen el riesgo de hipoglucemia durante la fase tardía postprandial, porque se secreta insulina varias horas después de la comida. Por lo tanto, el uso de metaglinidas debe apuntar a los niveles de glucosa postprandial, en lugar de a los niveles de glucosa en sangre en ayunas.

Dos metaglinidas comercializadas en el mercado son la nateglinida y la repaglinida. Los resultados de los estudios muestran la eficacia de la repaglinida de forma similar a la de las sulfonilureas; la nateglinida parece ser algo menos potente. Las metaglinidas se metabolizan en el hígado y eliminadas por el riñón, por tanto debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Sin embargo, la repaglinida es sólo mínimamente eliminada por el riñón y puede, por lo tanto, ser utilizada con seguridad, incluso en pacientes con insuficiencia renal grave.

METIGLINIDAS:

- Su mecanismo de acción es similar al de las sulfonilureas, pero su vida media es mucho más corta, lo que supone un mejor control de la glucosa postprandial (después de las comidas) con menor riesgo de hipoglucemias. Por este motivo normalmente se toman tres veces al día.
- Es aconsejable tomar estos fármacos unos minutos antes de las comidas.
- **Efectos secundarios:** la aparición de hipoglucemias es menor que con sulfonilureas.
- **Contraindicaciones:** alteraciones de la función hepática. En el caso de insuficiencia renal están contraindicados en insuficiencia renal moderada o severa.

Departamento de Endocrinología y Metabolismo
CLINICA UNIVERSITARIA DE NAVARRA

Biguanidas

Las biguanidas son antihiper glucemiantes, no hipoglucemiantes. Actúan a nivel extra-pancreático, aumentando la sensibilidad a la insulina del tejido hepático y en tejido periférico (especialmente en músculo). Disminuyen la glucogenolisis y neoglucogénesis. De este grupo el fármaco más utilizado es la metformina, que actúa inhibiendo la producción hepática de insulina y mejorando la sensibilidad a la insulina. También ayuda a mejorar el perfil lipídico (disminuye la concentración de LDL colesterol y triglicéridos) en sangre.

Metformina

El modo de acción preciso de la metformina no se conoce del todo, sin embargo su principal efecto es la reducción de la producción hepática de glucosa en presencia de la insulina. Se ha demostrado que con la metformina se disminuyen los niveles de HbA1c entre 1% a 2%. La monoterapia con metformina se asocia con la pérdida de peso y mucho menos a la hipoglucemia que con la terapia con sulfonilureas. La metformina confiere otros beneficios no glicémicos como son la disminución de las lipoproteínas de baja densidad del colesterol (LDL-C), los niveles de triglicéridos, los antifibrinolíticos, factor inhibidor del activador del plasminógeno 1. Los datos del UKPDS (Estudio Prospectivo de la Diabetes en el Reino Unido), muestran que los pacientes tratados con metformina experimentan menos hipoglucemia e incremento de peso que los tratados con sulfonilureas.

Los efectos adversos de la metformina incluyen desordenes gastrointestinales, como dolor abdominal, náuseas y diarrea. Estos efectos ocurren en hasta un 50% de los pacientes; sin embargo, su frecuencia puede ser minimizada con el lento ajuste de dosis de la terapia y el consumo de alimentos. La metformina no debe utilizarse en pacientes que tienen un mayor riesgo de acidosis láctica debido a la insuficiencia renal. El uso de metformina también debe evitarse en pacientes con disfunción hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, acidosis metabólica, deshidratación y el alcoholismo. Además, la metformina debe ser suspendida temporalmente en pacientes con enfermedad aguda o los que se someten a estudios con radio contraste o cirugía.

La metformina está aprobada para su uso como monoterapia y en combinación con sulfonilureas y otros secretagogos, tiazolidinadionas y la insulina. La combinación de metformina y glibenclamida es más eficaz que cualquiera de glibenclamida o metformina sola. Del mismo modo, la adición de repaglinida a la terapia de metformina produce un descenso adicional de los niveles de glucosa en plasma en ayunas de 40 mg / dl, los niveles de HbA1c y el 1,4%.

BIGUANIDAS:

- Actúa inhibiendo la producción hepática de insulina y mejorando la sensibilidad a la insulina. También ayuda a mejorar el perfil lipídico (disminuye la concentración de LDL colesterol y triglicéridos) en sangre.
- **Efectos adversos:** Los más frecuentes (puede aparecer alguno de ellos hasta en el 50% durante los primeros días) son gastrointestinales, tales como dolor abdominal, diarrea y náuseas. Se pueden minimizar si se toma la metformina con la comida y se empieza a baja dosis. La dosis habitual son 1700 - 2550 mg/día. Como no estimula la producción de insulina no produce episodios de hipoglucemia. Es aconsejable tomar la metformina con las comidas.
- **Contraindicaciones:** Debido al riesgo de desarrollar acidosis láctica, no deben tomar metformina aquellas personas con insuficiencia renal, hepática, respiratoria o cardíaca. También está contraindicado en el alcoholismo. Debe interrumpirse 24-48 horas antes de la administración de contraste yodado (cateterismos, arteriografías) y en situaciones agudas y cirugías, siendo por lo tanto importante comentarlo con su médico responsable.

Departamento de Endocrinología y Metabolismo
CLINICA UNIVERSITARIA DE NAVARRA

Las tiazolidindionas

El mecanismo de acción de las tiazolidinadionas no se conoce del todo. Sin embargo, se sabe que estos fármacos ejercen efectos directos sobre el hígado y los tejidos periféricos que están íntegramente involucrados en la producción y la absorción de la glucosa. Las tiazolidindionas se unen a un receptor nuclear conocido como el activador del receptor proliferador peroxisomay (PPAR γ). Cuando se activa, este receptor se une a elementos de respuesta sobre el ADN y altera la transcripción de varios genes que regulan el metabolismo de carbohidratos y lípidos. A través de este proceso, las tiazolidinadionas estimulan la insulina y aumenta la captación de glucosa en las células del músculo esquelético. Las tiazolidindionas, en general, disminuyen los niveles de HbA1c al mismo grado que las sulfonilureas y metformina, y en mayor medida que los inhibidores de la α -glucosidasa.

Las dos tiazolidinadionas disponibles en la actualidad, la rosiglitazona y la pioglitazona, parecen tener una eficacia similar en el control de la glicemia. Además, estos agentes reducen modestamente la presión arterial, aumentan la fibrinólisis y mejoran la función endotelial. Ambos medicamentos también confieren beneficios en el aumento de la lipoproteína de alta densidad del colesterol (HDL-C) y en la disminución de las concentraciones de triglicéridos. En el ensayo clínico prospectivo de pioglitazona en eventos macro vasculares (estudio PROactive), la pioglitazona demostró modesta mejora en el resultado compuesto de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortal, y los accidentes cerebrovasculares en pacientes con DM2. No mostraron una significativa reducción del riesgo relativo en el punto final primario, que es la disminución de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortal, ictus, amputación de la pierna, síndrome coronario agudo, intervención cardiaca, y la pierna de revascularización.

Los datos preliminares en pacientes de alto riesgo y los estudios *in vitro* de roedores sugieren que las tiazolidinadionas pueden impedir la apoptosis de las células β . Los resultados de la evaluación de la “Reducción de la diabetes con medicamentos ramipril y rosiglitazona” (estudio DREAM), demuestran una importante reducción (62%) en la progresión a la diabetes mellitus en los pacientes de alto riesgo tratados con rosiglitazona. Más recientemente, los resultados del estudio APROBAR muestran que el tratamiento con rosiglitazona se desacelera el ritmo de pérdida de función de las células β - y mejora la sensibilidad a la insulina en mayor medida que cualquiera de metformina o de glibenclamida.

Los efectos adversos de las tiazolidinadionas incluyen aumento de peso, edema, anemia y las fracturas periféricas en las mujeres postmenopáusicas. El edema y aumento de peso son más frecuentes en pacientes tratados con insulina y tiazolidinadionas. La Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos recomienda la medición periódica de la función hepática en los pacientes tratados con tiazolidinadionas. Las tiazolidindionas no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (New York Heart Association clase III o IV, enfermedad cardíaca y la capacidad funcional), o hepática.

Las tiazolidindionas son indicadas como monoterapia y en combinación con metformina, sulfonilureas y la insulina. Además, la combinación de dos sensibilizadores de

diferentes clases de fármacos (metformina o pioglitazona y rosiglitazona y metformina), produce un efecto aditivo.

En un reciente meta-análisis de 42 estudios, Nissen y Wolski (2007) informan sobre un aumento del riesgo de infarto de miocardio en pacientes en tratamiento con rosiglitazona, en comparación con los pacientes control (riesgo relativo, 1,43, IC del 95% [intervalo de confianza] 1,03-1,98; $P < ,03$). El riesgo relativo de muerte cardiovascular fue 1,64 (95% CI, 0,98-2,74; $P = ,06$). Nissen y Wolski notan varias limitaciones importantes a su meta-análisis. En un editorial en el *New England Journal of Medicine*, se implica que las tiazolidinadionas no se deben utilizar, mientras que un editorial en la revista *The Lancet* recomienda una perspectiva equilibrada de los resultados hasta que se disponga de más estudios.

Un avance del estudio RECORD que involucra a 4447 pacientes con un seguimiento de 3,75 años, no muestra un incremento estadísticamente significativo del riesgo de infarto de miocardio, muerte cardíaca o la mortalidad por todas las causas en las personas que recibieron rosiglitazona. Esto ha sido llamado un “estudio concluyente”, debido al escaso número de eventos cardíacos observado hasta la fecha. También queda por ver si otras tiazolidinadionas están asociadas con el aumento del riesgo cardiovascular.

TIAZOLIDINDIONAS:

- Actúan como ligandos de un receptor nuclear conocido como PPAR-gamma. Al activarse se pone en marcha la transcripción de una serie de genes que regula el metabolismo hidrocarbonado y lipídico. Su principal efecto consiste en aumentar la captación de glucosa mediada por insulina en las células del músculo esquelético, disminuyendo la insulinoresistencia a nivel periférico. Mejoran la concentración de lípidos en sangre (aumenta HDL colesterol y disminuye la concentración de triglicéridos) y algunos estudios incluso hablan de efectos beneficiosos sobre la tensión arterial y las arterias.
- **Efectos adversos:** Como la metformina no estimulan la secreción de insulina, de modo que no producen hipoglucemias. Con frecuencia se produce un aumento de peso asociado al tratamiento con estos fármacos, si bien los estudios realizados han mostrado que “redistribuye” la grasa corporal de modo saludable, aumentando los depósitos subcutáneos y disminuyendo la grasa visceral. También pueden aparecer edemas.
- **Contraindicaciones:** En España no está aprobado su uso combinado con insulina. Los pacientes con insuficiencia cardíaca o alteraciones hepáticas no deben tomar tiazolidinadionas. También es aconsejable suspenderlas en régimen de ingreso hospitalario de acuerdo con el médico responsable.

Departamento de Endocrinología y Metabolismo
CLINICA UNIVERSITARIA DE NAVARRA

Inhibidores de las α -Glucosidasa

Los inhibidores de las α -glucosidasa proporcionan un control de la glucosa posprandial por la disminución de la absorción de hidratos de carbono en el tracto gastrointestinal. Estos agentes trabajan mediante la inhibición de la α -glucosidasa, una enzima situada en la pequeña proximal del epitelio intestinal que rompe disacáridos mas hidratos de carbono complejos. A través de la inhibición competitiva de esta enzima, los inhibidores de la α -glucosidasa retrasan la absorción intestinal de hidratos de carbono, por lo tanto atenúan las excursiones de glucosa posprandial. La terapia con el inhibidor α -glucosidasa reduce los niveles de HbA1c entre un 0,5% a un 1,0%, en comparación con los niveles de HbA1c de los pacientes tratados con placebo; la droga tiene un mayor efecto sobre la glucosa postprandial. Los efectos adversos de los inhibidores α -glucosidasa incluyen flatulencia, diarrea y molestias abdominales; una lenta titulación puede atenuar estos efectos adversos gastrointestinales con el tiempo. Los inhibidores α -glucosidasa han sido aprobados para su uso como monoterapia y en combinación con sulfonilureas.

INHIBIDORES DE LAS ALFA GLUCOSIDASAS:

- Su mecanismo de acción consiste en inhibir una enzima (alfa glicosidasa) que habitualmente rompe los disacáridos para facilitar su absorción. Al no producirse esta ruptura se retarda la absorción de los carbohidratos y por lo tanto se amortigua la elevación de glucosa después de las comidas.
- Es aconsejable tomarlos con el primer bocado de cada comida.
- **Efectos secundarios:** incluyen flatulencia, dolor abdominal y diarrea que con frecuencia obligan a suspender la medicación.
- En este caso para tratar hipoglucemias se debe consumir glucosa directamente y no otros carbohidratos más complejos que requieran la acción de la alfa glicosidasa.
- **Contraindicaciones:** su uso debe evitarse cuando existen alteraciones intestinales. Es aconsejable no utilizarlos en insuficiencia hepática o renal severa.

Departamento de Endocrinología y Metabolismo
CLINICA UNIVERSITARIA DE NAVARRA

Incretinas Miméticas

Los incretín miméticos, fármacos que imitan la acción de la hormona intestinal incretina, son una opción terapéutica novedosa y eficaz en el control glucémico de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Exenatide

El exenatide es el primero de una nueva clase de drogas de esta opción, y presenta muchos de los mismos efectos que la hormona humana incretinas como péptido 1 similar

al glucagón (GPL-1), secretada en respuesta a la ingesta de alimentos. Tiene múltiples efectos en el estómago, el hígado, páncreas y cerebro que funcionan en concierto para regular el nivel de glucosa en sangre.

Exenatide fue aprobado por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de la DM2 en pacientes que no han alcanzado los objetivos glucémicos utilizando metformina, una sulfonilurea o ambos. Exenatide está indicado para la terapia de combinación con un secretagogo (sulfonilureas), la metformina, una secreción (sulfonilureas) mas metformina, y una tiazolidindiona, con o sin metformina. Estas acciones incluyen estimular la producción de insulina y la respuesta a los niveles elevados de glucosa en sangre, inhibiendo la liberación de glucagón después de las comidas, y el aumento de la saciedad. Efectivamente, los incretín miméticos actúan también, directamente, sobre el sistema nervioso central, aumentando la sensación de saciedad y produciendo un retraso del vaciado gástrico, de forma que los nutrientes pasan de forma más lenta hacia el torrente sanguíneo, contribuyendo a un aumento de sensación de plenitud después de una comida. Todo ello tiene como consecuencia que la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 reduzcan su peso corporal.

Pruebas *in vitro* e *in vivo* en modelos animales sugieren que el péptido 1 similar al glucagón promueve la neogénesis y la proliferación de los precursores de las células β . Sin embargo, esto aún no ha sido demostrado en seres humanos tratados con péptido 1 similar al glucagón (GPL-1).

Inhibidores de la Dipeptidyl-Peptidasa 4

La dipeptidyl-peptidasa 4 (DPP-4) es un agente antihiper glucémico oral que mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 aumentando los niveles de las hormonas incretinas. Estas hormonas, incluidos el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas.

Las incretinas forman parte de un sistema endógeno involucrado en la regulación fisiológica de la glucosa. Cuando las concentraciones de la glucosa sanguínea son normales o elevadas, GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis de insulina y liberación de las células beta pancreáticas por vías de señalización intracelular. Con niveles de insulina elevados, el GLP-1 aumenta la captación tisular de glucosa y reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas.

Las incretinas aumentan la síntesis de insulina, glucosa dependiente, reprime la liberación de glucagón, retrasa el vaciado gástrico aumentando la saciedad. La DPP-4 actúa preferentemente sobre la glucosa postprandial, pero también ha sido demostrado que reducen los niveles de glucosa en plasma en ayunas.

Sitagliptina

La sitagliptina es un nuevo incretinomimético que constituye un avance en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Este fármaco es un potente inhibidor de DPP-4, por lo que

se prolonga el efecto de GLP1, actuando a la vez aumentando la secreción de insulina y aumentando la masa de células beta.

Sitagliptina ha sido aprobado para su uso como monoterapia y en combinación con metformina o una tiazolidinediona. Tiene pocas reacciones adversas. Los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico de 1172 pacientes que habían fracasado en alcanzar el control satisfactorio de la glucemia en tratamiento con metformina sola, muestran que sitagliptina es comparable a la glipizida en la reducción de los niveles de HbA1c luego de 52 semanas de seguimiento. Los resultados del tratamiento demuestran una pérdida de peso significativa, en contraste con el aumento de peso asociado con el tratamiento de glipizida. La aparición de hipoglucemia en los pacientes tratados con metformina mas sitagliptina es menos frecuente que en los sujetos tratados con glipizida mas metformina.

Otro inhibidor potente y selectivo de la DPP-4 es la vildagliptin o vildagliptina, un miembro del grupo de los potenciadores incretínicos (de los islotes pancreáticos) que está actualmente en revisión por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.

EJEMPLOS DE REGÍMENES FARMACOLÓGICOS PARA TRATAR LA DM-2

En las siguientes tablas se muestran ejemplos de regímenes farmacológicos para tratar la Diabetes Mellitus tipo 2. Los ejemplos han sido tomados de la *AACE Diabetes Mellitus Guidelines (Endocrine Practice 2007; 13 Suppl 1)*. Las opciones listadas no están indicadas en orden de preferencia.

Tabla 6.1. Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 sin tratamiento farmacológico previo.

PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 SIN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PREVIO
<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar la terapia de combinación cuando los niveles de HbA1c se encuentren entre 7%-8%. • Las opciones incluyen: <ul style="list-style-type: none"> Secretagogo + metformina Secretagogo + tiazolidinediona Secretagogo + inhibidor de la α-glucosidasa Tiazolidinediona + metformina Inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4 + metformina Inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4 + tiazolidinediona Terapia a dosis fija (píldora única) Tiazolidinediona (pioglitazona) + metformina Tiazolidinediona (rosiglitazona) + metformina Tiazolidinediona (rosiglitazona) + secretagogo (glimepiride) Tiazolidinediona (pioglitazona) + secretagogo (glimepiride) • Los análogos de la insulina de rápida acción o análogos de la insulina precombinados pueden ser usados en situaciones especiales. • La insulina inhalada puede ser usada como monoterapia o en combinación con agentes orales y análogos de insulina de acción prolongada. • Medicaciones con insulina oral; todas las medicaciones orales pueden ser usadas en combinación con insulina; la terapia de combinación debe ser seleccionada en base al automonitoreo por parte del paciente de los perfiles de glucosa en sangre.

Tabla 6.2. Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 actualmente tratados farmacológicamente.

PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 ACTUALMENTE TRATADOS FARMACOLÓGICAMENTE
<p>Las opciones terapéuticas para la terapia de combinación listadas para pacientes que reciben el tratamiento por primera vez son también apropiadas para pacientes que están siendo tratados farmacológicamente.</p> <p>Exenatide puede estar combinado con la terapia oral en pacientes que no han alcanzado las metas glicémicas.</p> <p>Combinaciones de exenatide + oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> Exenatide + secretagogos (sulfonilúrea) Exenatide + metformina Exenatide + secretagogo (sulfonilurea) + metformina Exenatide + tiazolidinediona <p>Pramlintide puede ser utilizada en combinación con insulina prandial.</p> <p>Añadir una terapia de insulina en pacientes con una terapia de máxima combinación (oral-oral, oral-exenatide) en quienes los niveles de HbA1c son de 6,5% - 8,5%.</p> <p>Considerar el inicio de una terapia con insulina en bolo basal para pacientes con niveles de HbA1c > 8,5%.</p>

* Las opciones listadas no están indicadas en orden de preferencia. Tomado de la "ACE Diabetes Mellitus Guidelines", *Endocrine Practice* 2007; 13 (Suppl 1).

Tabla 6.3. Nuevos fármacos para tratar la diabetes mellitus.

Nombre de la droga, Genérico (Marca)	Dosis	Comentarios
<p>Pramlintide (Symlin)</p>	<p style="text-align: center;">Diabetes mellitus tipo 1</p> <p>Iniciada con 15 µg y titulada a incrementos de 15 µg para mantener la dosis de 30 µg ó 60 µg según sea tolerada.</p> <p>Reducir insulina preprandial, de rápida acción o de corta acción, incluyendo insulinas en mezcla fija, en 50%.</p> <p style="text-align: center;">Diabetes mellitus tipo 2</p> <p>Iniciada con 60 µg e incrementada a una dosis de 120 µg si es tolerada.</p> <p>Reducir insulina preprandial, de acción rápida o de corta acción, incluyendo insulinas en mezcla fija, en 50%.</p>	<p>Indicada como un tratamiento adyuvante en pacientes que toman insulina prandial que no han alcanzado el control de glucosa deseado.</p> <p>Se requiere un monitoreo frecuente de los niveles de glucosa en sangre para titular la dosis.</p> <p>Contraindicada en pacientes con hipoglicemia bajo inconsciencia o con un diagnóstico de gastroparesis.</p>
<p>Exenatide (Byetta)</p>	<p>Indicada como tratamiento adyuvante para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que toman metformina, una sulfonilúrea, o una combinación de metformina y una sulfonilúrea, pero que no han logrado un control glicémico adecuado.</p> <p>Iniciada con 5 µg por dosis administrada dos veces al día en cualquier momento dentro de los 60 minutos antes de los alimentos de la mañana y la noche.</p> <p>Dosis pueden ser incrementadas a 10 µg dos veces al día luego de 1 mes de terapia.</p>	<p>No un sustituto de la insulina en pacientes que la requieran.</p> <p>No debe ser usada en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 o para tratar cetoacidosis diabética.</p> <p>No recomendada para el uso en pacientes con enfermedad renal en estadio final o con daño renal severo (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m²).</p>

Sitagliptina (Januvia)	Dosis inicial: 100 mg una vez al día en la mañana. Si el aclaramiento de creatinina es 30 a 50 ml/min/1,73 m ² , reducir la dosis a 50 mg diarios. Si el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min/1,73 m ² , reducir la dosis a 25 mg por día. Dosis máxima: 100 mg una vez al día en la mañana.	Administrado con o sin alimento.
Sitagliptina mas Metformina (Janumet)	Dosis inicial: 50 mg/500 mg dos veces al día. Dosis máxima: 50 mg/1000 mg dos veces al día.	Administrado con los alimentos. No recomendada para pacientes con enfermedad renal severa.

Tomado de la "ACE Diabetes Mellitus Guidelines", Endocrine Practice 2007; 13 (Suppl 1).

Para las personas con Diabetes Mellitus tipo 2, la combinación de los agentes terapéuticos con diferentes modos de acción puede ser una ventaja. Utilice sensibilizadores de insulina como la metformina y/o tiazolidinonas como parte del régimen terapéutico en la mayoría de los pacientes a menos que esté contraindicado o presente intolerancia a estos agentes. En la Tabla 6.4 se presentan distintos sensibilizadores solos o combinados, y en la Tabla 6.5 las consideraciones para la terapia oral en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Tabla 6.4. Agentes hipoglicémicos orales.

Nombre de la droga, genérico (marca)	Dosis Inicial	Dosis máxima	Comentarios
TIAZOLIDINEDIONAS ^(a)			
Pioglitazona (Actos)	15 ó 30 mg una vez al día.	45 mg una vez al día.	Administrar con o sin alimentos
Pioglitazona + Metformina (ActoPlusMet)	Si hay un inadecuado control con monoterapia con metformina: 15 mg/500 mg o 15 mg/850 mg una vez al día o dos veces al día. Si hay una respuesta inicial a la monoterapia con pioglitazona o se está cambiando de una terapia de combinación de pioglitazona + metformina en tabletas separadas: 15 mg/500 mg dos veces al día o 15 /850 mg una vez o dos veces al día.		Indicada para pacientes: (a) con diabetes mellitus tipo 2 tratados con una combinación de pioglitazona+metformina, (b) con glicemia no controlada adecuadamente sólo con metformina, (c) inicialmente responden sólo a pioglitazona pero requieren un control glicémico adicional. Programa de dosis basado en la dosis actual de cada componente. Considerar la administración en dosis diarias divididas con los alimentos para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados con metformina.
Rosiglitazona (Avandia)	4 mg una vez al día o 2 mg dos veces al día.	8 mg una vez al día o 4 mg dos veces al día.	Administrar con o sin alimentos
Rosiglitazona + Metformina (Avandamet)	2 mg/500 mg dos veces al día.	4 mg/1000 mg dos veces al día.	Programa de dosis basado en la dosis actual de cada componente. Administrar con las comidas.
Rosiglitazona + glimepiride (Avandaryl)	4 mg/1 mg o 4 mg/2 mg una vez al día.	8 mg de rosiglitazona y 4 mg de glimepiride.	Administrar con la primera comida del día.

(a) Llevar a cabo pruebas de función hepática a nivel basal seguidas de una monitorización periódica; contraindicado en pacientes con enfermedad cardíaca de Clase III o IV de la NYHA y capacidad funcional; monitorizar la posibilidad de edema. Tomado de la "ACE Diabetes Mellitus Guidelines", Endocrine Practice 2007; 13 (Suppl 1).

Tabla 6.5. Consideraciones para la terapia oral en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Clase de droga	Mecanismo Primario	Efectos Adversos Posibles	Monitoreo ^(a)	Comentarios
Sulfonilureas Euglucon	Estimula la liberación de insulina	Hipoglicemia Ganancia de peso	Glucosa plasmática en ayunas a las 2 semanas. HbA1c a los 3 meses.	Respuesta plateau luego de la mitad de la dosis máxima Glipizida y glimepiride puede ser preferida en pacientes adultos mayores
Biguanidas Glucophage Glucophage XR 500 y 750	Inhibe la producción de glucosa hepática	Diarrea relacionada con la dosis (usualmente auto-limitante en 7-10 días) Acidosis láctica en pacientes con compromiso renal	Creatinina sérica al inicio. Glucosa plasmática en ayunas a las 2 semanas. HbA1c a los 3 meses.	Menos asociada con ganancia de peso que sulfonilúreas y tiazolidinedionas; puede ocurrir pérdida de peso; ayuda a limitar la ganancia de peso en la terapia de combinación Dosis efectiva máxima es 2 g/d Contraindicaciones: + Creatinina en suero > 1,5 mg/dl (hombres), > 1,4 mg/dl (mujeres) + Terapia farmacológica de insuficiencia cardíaca congestiva + Enfermedad hepática
Inhibidores DPP-4 Januvia	Aumentan los niveles de las incretinas activas: GLP-1 y GIP	No clínicamente significativo	PPG al inicio Glucosa plasmática en ayunas a las 2 semanas HbA1c a los 3 meses	Se reduce la dosis en pacientes con insuficiencia renal No hubo ganancia de peso ni incidencia marcada de hipoglicemia
Inhibidores de la α -glucosidasa Acarbosa	Retrasa la absorción de carbohidratos para reducir la hiperglicemia postprandial	Diarrea relacionada con la dosis, dolor abdominal, flatulencia	PPG al inicio HbA1c a los 3 meses	Administrar con primer bocado de cada comida Usar una titulación lenta para evitar los efectos adversos gastrointestinales (ej. 25 mg una vez al día por 2 semanas; luego 25 dos veces al día por 2 semanas; luego 25 mg tres veces al día por 8 semanas; la dosis máxima es 100 mg tres veces al día) Se debe usar glucosa si ocurre
Tiazolidinedionas Avandia	Incrementa la sensibilidad a la insulina	Edema Ganancia de peso Insuficiencia cardíaca congestiva	AST y ALT a nivel basal Monitorizar signos de sobrecarga de fluido	Reducción de glucosa puede no ser evidente por 4 semanas Eficacia máxima de dosis puede no ser observada por 4-6 meses Contraindicaciones: + ALT > 2,5 veces el límite superior normal + Enfermedad hepática + Abuso de alcohol
Glinidas	Estimula la secreción de insulina	Hipoglicemia	Glucosa plasmática en ayunas a las 2 semanas HbA1c a los 3 meses PPG al inicio	Comúnmente usada para programas de dosis con bolo basal

(a) Todas las medidas deben ser desarrolladas en la hora anotada de inicio de la terapia y a partir de entonces según lo indique el médico del paciente.

Tomado de la "ACE Diabetes Mellitus Guidelines", *Endocrine Practice* 2007; 13 (Suppl 1).

PROPUESTA GENERAL DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON ANTIDIABÉTICOS ORALES: RECOMENDACIONES

La Guía ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 propone las siguientes recomendaciones para el tratamiento farmacológico con antidiabéticos orales:

- 1: Se debe considerar la necesidad de iniciar tratamiento farmacológico en toda persona con diabetes tipo 2 que con los cambios terapéuticos en el estilo de vida (CTEV) no haya alcanzado las metas de buen control glucémico a corto plazo (recomendación A).
- 2: Se debe considerar el inicio del tratamiento farmacológico desde el momento del diagnóstico de la diabetes tipo 2 si las condiciones clínicas del individuo permiten anticipar que los CTEV no van a bastar para alcanzar las metas de buen control glucémico a corto plazo (recomendación D).
- 3: Se debe considerar la prescripción de medicamentos que hayan demostrado su efectividad para ayudar a la reducción de peso en personas obesas con diabetes, cuando las condiciones clínicas del individuo permiten anticipar que los CTEV no van a bastar para alcanzar una reducción suficiente del peso. Esto suele ocurrir cuando el IMC es superior a 30 kg/m² (recomendación B).
- 4: Es esencial que toda persona que requiera tratamiento farmacológico continúe con los CTEV, los cuales deben adecuarse al tratamiento farmacológico prescrito (recomendación D).
- 5: Se recomienda iniciar tratamiento con antidiabéticos orales en toda persona con diabetes tipo 2 que no haya logrado alcanzar las metas de control glucémico después de un período de tres a seis meses con cambios terapéuticos en el estilo de vida (CTEV). Para considerar que los CTEV han sido efectivos la persona debe haber logrado modificaciones en el régimen alimentario, reducción del 5 a 7% del peso corporal (si éste estaba excedido) e incremento de la actividad física programada (recomendación D).
- 6: Se recomienda iniciar tratamiento con antidiabéticos orales desde el momento del diagnóstico cuando el grado de descontrol de la diabetes permite anticipar que los CTEV no van a bastar para alcanzar las metas de control glucémico al cabo de 3 a 6 meses. Es el caso de las personas con glucemias mayores de 270 mg/dl (15 mmol/L) y/o HbA1c mayor de 9%, en particular cuando su peso es cercano al normal y/o han perdido peso asociado a síntomas de hiperglucemia (recomendación D).
- 7: Para seleccionar un antidiabético oral (ADO) en una persona con diabetes tipo 2 deben tenerse en cuenta las características del medicamento: mecanismo de acción, efectividad, potencia, efectos secundarios, contraindicaciones y costo.
 - La metformina es la única biguanida disponible y se debe considerar como el ADO de primera línea en todas las personas con diabetes tipo 2 y en particular en las que

- tienen sobrepeso clínicamente significativo ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) (recomendación A).
 - Las sulfonilureas se pueden considerar como ADO de primera línea en personas con peso normal o que tengan contraindicación a la metformina (recomendación A).
 - Las meglitinidas se pueden considerar como alternativa a las sulfonilureas cuando el riesgo de hipoglucemia puede empeorar comorbilidades, aunque el costo es mayor (recomendación D).
 - Los incretín miméticos han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* en pacientes que no han alcanzado los objetivos glucémicos. Se puede administrar como monoterapia o terapia combinada. Está indicado para la terapia en combinación con un secretagogo con metformina y una tiazolidinediona (recomendación B).
 - Las tiazolidinedionas se pueden considerar como alternativa a la metformina en personas con sobrepeso, aunque puede haber un incremento moderado del mismo y el costo es mayor (recomendación B).
 - La acarbosa es el inhibidor de las alfa glucosidasas de mayor disponibilidad. Su efectividad para reducir la hiperglucemia es inferior a la de los demás ADOs por lo cual sólo se debe considerar como monoterapia en pacientes con elevaciones leves de la glucemia (recomendación D).
- 8: Para seleccionar un antidiabético oral (ADO) en una persona con diabetes tipo 2 también deben tenerse en cuenta las condiciones clínicas de la persona con diabetes como es el nivel de la glucemia, el grado de sobrepeso, el grado de descompensación de la diabetes, la presencia de comorbilidades, y la presencia de factores que puedan contraindicar algún fármaco en particular.

Se considera que una persona tiene sobrepeso clínicamente significativo a partir de un IMC mayor de 27 kg/m^2 . Por debajo de ese nivel se considera un peso cercano al normal. Una persona se encuentra clínicamente inestable si presenta sintomatología severa derivada de la hiperglucemia y/o hay evidencia de cetosis, deshidratación, compromiso hemodinámico.

- En la persona con sobrepeso, que tenga una glucemia inferior a 270 mg/dl (15 mmol/L) y/o una HbA1c menor de 10%, se encuentra clínicamente estable y no ha alcanzado las metas de buen control glucémico después de uno a tres meses practicando CTEV, se recomienda iniciar un sensibilizador de la insulina. La metformina es la primera elección (recomendación A). En caso de contraindicación, se puede recurrir a una tiazolidinediona. Si están contraindicadas las dos anteriores puede utilizarse una de las sulfonilureas. Estas dos últimas clases de ADOs tienden a incrementar el peso. Las meglitinidas o los inhibidores de las alfa glucosidasas, como la acarbosa, pueden considerarse en personas que presentan hiperglucemia de predominio postprandial, pero esta última sólo puede usarse en monoterapia cuando las glucemias sean inferiores a 200 mg/dl y/o la HbA1c menor de 8%, por su baja potencia antihiperglucemiante.
- En la persona con sobrepeso, que tenga una glucemia superior a 270 mg/dl (15 mmol/L) y/o una HbA1c mayor de 10% pero se encuentra clínicamente estable, se recomienda dar tratamiento farmacológico desde un comienzo (recomendación D). Si ha perdido peso en forma acelerada, requiere insulina sola o

asociada a ADOs (recomendación A). Algunas personas en estas condiciones pueden manejarse inicialmente con ADOs, incluyendo una combinación de metformina con una sulfonilurea, pero requieren de un monitoreo frecuente y supervisión por parte de un médico capacitado en manejo de diabetes (recomendación D).

- En la persona con sobrepeso, que tenga una glucemia superior a 270 mg/dl (15 mmol/L) y/o una HbA1c mayor de 10% y además presenta cetonuria, o se encuentra clínicamente inestable, se recomienda iniciar tratamiento con insulina. Debe considerarse que en algunos casos los requerimientos de insulina pueden ser transitorios (recomendación D).
- En la persona con peso cercano al normal que tenga una glucemia inferior a 270 mg/dl (15 mmol/L) y/o una HbA1c menor de 10%, se encuentra clínicamente estable y no haya alcanzado las metas de buen control glucémico después de uno a tres meses practicando CTEV, se recomienda iniciar tratamiento con una sulfonilurea (recomendación A). Una segunda opción es la utilización de metformina (recomendación B). El tratamiento farmacológico puede iniciarse desde un comienzo a juicio del médico. Si la glucemia es menor de 200 mg/dl (11,1 mmol/L) y/o la HbA1c es menor de 8%, puede considerarse un inhibidor de alfa glucosidasas (recomendación B). No hay evidencia suficiente para el uso de tiazolidinedionas como monoterapia en este tipo de personas.
- En la persona con peso cercano al normal (IMC < 27) que tenga una glucemia superior a 270 mg/dl (15 mmol/L) y/o una HbA1c mayor de 10%, pero todavía se encuentra clínicamente estable, y sin cetosis, se recomienda dar tratamiento farmacológico desde un comienzo (recomendación D). Si ha perdido peso en forma acelerada, requiere insulina (recomendación A) o una sulfonilúrea asociada con insulina (recomendación A). El requerimiento de insulina puede ser temporal. Algunas personas pueden manejarse inicialmente con fármacos orales, incluyendo una combinación de metformina con una sulfonilurea, pero requieren un monitoreo frecuente y supervisión por un médico capacitado en manejo de diabetes (recomendación D).
- En la persona con peso cercano al normal (IMC < 27) que tenga una glucemia superior a 270 mg/dl (15 mmol/L) y/o una HbA1c mayor de 10% y cetosis o se encuentra clínicamente inestable, se recomienda iniciar tratamiento con insulina (recomendación D). Debe considerarse que en algunos casos los requerimientos de insulina pueden ser transitorios.

9: La dosificación del ADO debe incrementarse gradualmente para alcanzar las metas del tratamiento acordadas claramente con la persona. Se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- El incremento de la dosis de los fármacos orales para el manejo de la diabetes debe hacerse en forma temprana si no se alcanza la meta de control metabólico acordada (recomendación D).
- El plazo máximo para obtener un efecto adecuado de la dosis escogida del fármaco no debe superar los dos meses, excepto con tiazolidinedionas, en cuyo caso el plazo se puede extender hasta cuatro meses (recomendación D).

10: El cambio de monoterapia a terapia combinada debe hacerse en forma oportuna, cuando no se alcanza la meta de control metabólico preestablecida con la dosis media

de un solo fármaco en un plazo de tres meses (recomendación D). La combinación de ADOs es más efectiva y produce menos riesgo de efectos secundarios que tratar de llegar a las dosis máximas del medicamento inicial.

- 11: Se debe considerar el inicio del tratamiento farmacológico combinado desde el momento del diagnóstico de la diabetes tipo 2 si las condiciones clínicas del individuo permiten anticipar que los CTEV y la monoterapia no van a bastar para alcanzar las metas de buen control glucémico a corto plazo (recomendación D). En personas que tienen una glucemia en ayunas mayor de 200 mg/dl (11,1 mmol/L) y/o A1c mayor de 8% puede utilizarse como terapia inicial una combinación de metformina con glibenclamida (recomendación B) o metformina con tiazolidinediona (recomendación B).
- 12: Aunque también se han descrito tratamientos triconjugados, ellos son costosos y por su complejidad deberían reservarse para casos especiales bajo la supervisión de un especialista (recomendación D).
- 13: En aquellas personas que ya están tomando un medicamento diferente a los recomendados como de primera elección por estas guías y no han logrado un adecuado control glucémico y/o presentan efectos secundarios, se puede intentar un cambio a juicio del médico. En el caso de estar utilizando una dosis media, se puede reemplazar directamente. En caso de estar utilizando una dosis máxima, se puede pasar a una terapia combinada que permita reducir gradualmente la dosis del primero (recomendación D).

INSULINOTERAPIA

La meta principal de la insulinoterapia es el control glucémico, para prevenir a largo plazo las complicaciones diabéticas.

La insulina se inyecta vía subcutánea en la mayoría de las ocasiones. Habitualmente se administra en brazos, abdomen, glúteos y piernas. Es importante la rotación de los puntos de inyección, evitando siempre la repetición de los pinchazos en una misma zona. La aguja se pinchará en un ángulo de 90° (perpendicular).

La insulina se absorbe con mayor rapidez a partir del tejido subcutáneo abdominal que del antebrazo o del muslo. Además, el masaje sobre la zona inyectada aumenta su absorción, así como el ejercicio muscular practicado inmediatamente después. El calor local y la vasodilatación (alcohol) aumentan igualmente la absorción de insulina, mientras que el frío o la vasoconstricción (tabaco) la reducen. Respecto al ejercicio, no pinchar en una zona donde vas a hacer ejercicio.

Una complicación local de las inyecciones repetidas de insulina en una misma zona es la lipohipertrofia, la cual consiste en la aparición de tumores adiposos provocados por el efecto lipogénico de la insulina. No es sólo un problema estético, sino también práctico, porque la absorción de insulina en estas zonas está enlentecida.

¿Cuándo una persona con Diabetes Mellitus tipo 2 requiere insulina en forma transitoria?

La insulinoterapia administrada en forma adecuada para suplir los requerimientos diarios es la forma más rápida y eficiente de controlar los niveles de glucemia en personas que se encuentran clínicamente inestables por estados de descompensación aguda, enfermedades intercurrentes severas, uso de medicamentos hiperglucemiantes, cirugías mayores o embarazos. Inclusive algunos ensayos clínicos controlados han demostrado que el control intensivo de la glucemia con insulina puede beneficiar a los pacientes agudamente enfermos que son atendidos en unidades de cuidado intensivo, aunque la diabetes no haya sido diagnosticada previamente (evidencia nivel 1). Es importante anotar que la insulinoterapia intensiva implica que la insulina se administre de acuerdo a controles glucémicos frecuentes y teniendo en cuenta los requerimientos adicionales causados por factores intercurrentes.

En otros capítulos de esta guía y en otros consensos de ALAD se describen en mayor detalle varias de las situaciones que requieren insulina en forma transitoria en personas con DM2.

Recomendaciones

1. Toda persona con DM requiere insulinoterapia intensiva administrada inicialmente en infusión endovenosa cuando presenta un estado de descompensación aguda

severa como cetoacidosis o hiperosmolar hiperglicémico no cetósico (EHHNC) (recomendación D).

2. Toda persona con DM2 requiere insulina para el manejo de la descompensación metabólica severa causada por enfermedad intercurrente. Se entiende por enfermedad intercurrente toda patología aguda que presente la persona con diabetes y que no sea causada por su problema de base. Usualmente el paciente con enfermedad intercurrente que se encuentra clínicamente inestable requiere manejo intrahospitalario (recomendación D).
3. Una persona con DM2 puede requerir insulinoterapia para contrarrestar el efecto de medicamentos que alteran la glucemia como ocurre cuando se utiliza tratamiento sistémico con dosis terapéuticas de un glucocorticoide (recomendación D). Algunos medicamentos como inmunosupresores, inhibidores de proteasa y antineoplásicos pueden también causar un grado de descompensación tal que amerite la insulinoterapia (recomendación D).
4. Una persona con DM2 puede requerir insulina en forma transitoria durante una cirugía mayor que requiera anestesia general y especialmente cuando la glucemia está por encima de 180 mg/dl después de suspender los fármacos orales para el manejo de la diabetes (recomendación B).
5. Una mujer con DM2 puede requerir insulina durante el embarazo si su diabetes no se controla con dieta y ejercicio. Para mayores detalles sobre indicaciones y esquemas de manejo de insulina en la mujer gestante, remitimos al lector a las normas respectivas elaboradas por un grupo de consenso de la ALAD.

¿Cómo manejar a la persona con DM2 y una enfermedad intercurrente que produce descompensación metabólica y requiere manejo intrahospitalario con insulina?

Estudios experimentales han demostrado que glucemias en un rango entre 100 y 199 mg/dl no afectan la respuesta inmunológica del paciente ni cambian el pronóstico de su enfermedad intercurrente, excepto en el enfermo crítico manejado en cuidado intensivo donde cualquier grado de hiperglucemia empeora el pronóstico. Valores superiores a los 200 mg/dl sí parecen interferir con una adecuada respuesta inmunológica del paciente (evidencia experimental) y valores inferiores a 100 mg/dl pueden colocar al paciente en riesgo de hipoglucemia, si su situación metabólica cambia abruptamente.

Los esquemas móviles para administrar la insulina prandial en el paciente hospitalizado mediante escalas de ajuste con base en la medición inmediata de la glucemia preprandial no han probado su efectividad y tienden a inducir inestabilidad en el manejo por falta de continuidad en los criterios y de disponibilidad de personal especializado para su implementación. Por este motivo las guías actuales no recomiendan utilizar esquemas móviles. Se prefiere anticipar los requerimientos de acuerdo a la ingesta y ajustarlos según los resultados del monitoreo, partiendo de la base de que en el paciente hospitalizado el objetivo es corregir la descompensación aguda y manejar la

enfermedad intercurrente y no necesariamente retener al paciente hasta que alcance euglucemia.

La infusión de insulina y dextrosa es el mejor método para mantener la glucemia estable en el paciente sin vía oral. La infusión debe aportar un mínimo de 600 calorías diarias que evita cambios desfavorables en el balance nitrogenado. Cuando se reinicia la vía oral están indicados los análogos de insulina de acción rápida por su facilidad de manejo en el medio intrahospitalario donde hay escasez de personal para administrar la insulina regular con la debida anticipación para cada comida y se hace muy difícil aportar los alimentos con el fraccionamiento apropiado para evitar hipoglucemias. Los análogos de insulina de acción prolongada todavía no han probado ser de mayor beneficio en el paciente hospitalizado.

Recomendaciones

6. Si el paciente tolera la vía oral se puede utilizar la insulino terapia intensificada con dosis de insulina cristalina, o análogos de acción rápida preprandiales y una dosis de NPH o análogo de acción prolongada al momento de dormir (recomendación D). Los análogos de acción rápida son ideales para el medio hospitalario porque se pueden administrar al momento de repartir las comidas con lo cual se obtiene un mejor efecto y se reduce la incidencia de hipoglucemias (recomendación D). Con respecto a la insulina inhalada, su próxima aprobación en América Latina permitirá su utilización en estos pacientes.
7. En general se busca que el paciente hospitalizado con enfermedad intercurrente mantenga glucemias en un rango entre 100 y 199 mg/dl (recomendación D).
8. Si el paciente no tolera la vía oral o ésta debe ser suspendida ante la inminencia de una intervención quirúrgica o de un procedimiento que requiera ayuno prolongado, se puede mantener una infusión de una unidad de insulina cristalina por hora y agregar dextrosa en una proporción de 5 gramos por cada unidad de insulina (recomendación D). El goteo de insulina se puede ajustar para mantener la glucemia estable. A partir de la medianoche los requerimientos de insulina suelen disminuir a la mitad hasta el amanecer (recomendación D).

¿Cuándo requiere insulina en forma definitiva una persona con DM2?

Actualmente se acepta que la DM2 es una enfermedad progresiva y que la progresión está determinada fundamentalmente por un deterioro continuo de la función de las células beta que comienza a detectarse aún en el periodo de intolerancia a la glucosa y glucosa de ayuno alterada. Estudios como el UKPDS han demostrado que en el paciente con DM2 recién diagnosticada ya puede haber una pérdida de un 50% de la producción de insulina y que al cabo de 6 años la pérdida ya se acerca al 75%. Esto parece estar determinado genéticamente e implica una mayor apoptosis de las células beta que se acelera por el efecto de la glucotoxicidad (efecto tóxico de la hiperglucemia sostenida), de la lipotoxicidad (efecto tóxico del exceso de los ácidos grasos libres circulantes), de la toxicidad inducida por amilina (algunas formas de amilina producidas por el islote de

Langerhans se depositan localmente y resultan tóxicas para el mismo) y de la toxicidad inducida por citoquinas, procedentes principalmente del tejido adiposo visceral.

En algunos casos puede haber un fenómeno autoinmune similar al de la diabetes tipo 1 y de hecho puede indicar que se trata de una diabetes tipo 1 de lenta progresión, aunque se prefiere utilizar el término LADA (Diabetes autoinmune latente del adulto) para aquellos pacientes que debutaron antes de los 50 años usualmente con descompensación aguda. En su mayoría no tienen sobrepeso y tienen anticuerpos anti-GAD positivos. La presencia de otros anticuerpos relacionados con haplotipos DR3/DR4 (como los antitiroideos) y/o el antecedente familiar de esta clase de anticuerpos predicen la presencia de LADA. En el UKPDS los pacientes que tuvieron anti-GAD positivos eran más jóvenes, más delgados, más descompensados y terminaron requiriendo insulina en los 6 años siguientes al diagnóstico.

El diagnóstico de falla severa en la producción de insulina se puede confirmar antes de iniciar insulina mediante pruebas como la incapacidad de elevar el nivel plasmático de péptido C en respuesta al estímulo con glucagón o glucosa, pero generalmente la decisión de iniciar insulina se basa en criterios clínicos.

Algunas enfermedades concomitantes pueden obligar el uso de insulina para obtener un buen control, ya sea por su naturaleza (por ejemplo las que dan lugar a una producción excesiva de hormonas contrarreguladoras), o por el tratamiento (como las que requieren corticoides en forma crónica).

La diabetes secundaria a otras causas puede no ser reconocida inicialmente y por lo tanto manejada como diabetes tipo 2 hasta que se hace insulino-requiriente en forma temprana o aparecen manifestaciones de la enfermedad de base como en el caso de la pancreatitis crónica.

Recomendaciones

9. Una persona con DM2 requiere insulina cuando no logra alcanzar la meta de control glucémico con los cambios terapéuticos en el estilo de vida (CTEV) y el uso adecuado y suficiente de los antidiabéticos orales disponibles, lo que indica que tanto su producción como su reserva de insulina se han reducido a un nivel crítico y la célula beta no responde al estímulo de los fármacos con acción secretagoga.
10. Las siguientes características permiten asumir que una persona con DM2 ha llegado a la etapa insulino-requiriente:
 - Incapacidad para obtener y mantener niveles glucémicos adecuados y por ende una HbA1c en la meta preestablecida a pesar de recibir dosis máximas de dos o más fármacos antidiabéticos.
 - Control glucémico inadecuado en presencia de pérdida acelerada de peso y/o un peso cercano al deseable. (En las personas con exceso significativo de peso el control glucémico inadecuado suele indicar más una falla en la implementación de los CTEV).

- Tendencia a la cetosis.
- Aparición de una enfermedad crónica concomitante que cause descompensación de la diabetes en forma directa o a través del tratamiento.
- Identificación de una causa secundaria durante el curso de la diabetes que comprometa severamente la acción y/o producción de insulina.
- En casos de contraindicación para los ADO, como insuficiencia renal o hepática.

¿Qué tan temprano se debe iniciar insulino terapia basal en las personas con DM2?

Cuando aún existe una reserva pancreática de insulina, la reposición del requerimiento basal de la hormona especialmente durante el período de ayuno permite adecuar la respuesta prandial endógena a los alimentos siempre y cuando se ingieran en forma fraccionada y moderada y se mantengan los antidiabéticos orales.

Un metaanálisis demostró que la combinación de antidiabéticos orales en el día (metformina y sulfonilurea) y NPH nocturna era la mejor combinación por producir menos hipoglucemias y menor ganancia de peso (evidencia nivel 1). La hipoglucemia por lo general tiende a ser menos severa en los regímenes basales de insulina que cuando se da en forma intensiva, pero sigue siendo una limitante importante para lograr la meta de HbA1c con insulino terapia.

Las nuevas insulinas análogas como la glargina administrada una vez al día o la detemir administrada dos veces al día han dado mejor resultado que la NPH nocturna en tratamientos combinados. Los experimentos clínicos demuestran que se obtiene la misma meta de HbA1c con menos hipoglucemias (evidencia nivel 1) debido a que tienen una menor variabilidad inter e intraindividual y una vez alcanzada la concentración efectiva en sangre, su nivel tiende a permanecer constante, sin producir picos. Se ha calculado que con el uso de análogos de acción prolongada en reemplazo de la NPH se podría obtener una reducción adicional de la HbA1c del orden de 1% sin incrementar el riesgo de hipoglucemia. Desafortunadamente el costo se incrementa considerablemente y constituye la principal limitante para generalizar su uso.

En un estudio reciente que comparó diferentes formas de titular la insulino terapia basal con glargina, se demostró que se alcanzaba la meta de control glucémico de manera más rápida e igualmente segura cuando el propio paciente incrementaba la dosis cuando tenía tres mediciones de glucemia en ayunas sucesivas por encima de la meta establecida que cuando lo hacía con base en la recomendación del médico durante cada consulta.

Recomendaciones

11. El grupo de consenso considera que la insulino terapia debe iniciarse cuando las personas con DM2 no logran un control adecuado aún con dosis submáximas de ADO, con el fin de alcanzar el control metabólico en un período no mayor de 6 meses (recomendación D).
12. En un principio se recomienda agregar insulina basal al tratamiento con ADO sin suspenderlos (recomendación A). Para ello se suele emplear insulina de acción

intermedia como la NPH administrada a la hora de dormir, aunque los análogos de acción prolongada como la glargina administrada una vez al día y el detemir administrado dos veces al día cubren mejor los requerimientos basales y producen menos hipoglucemia, especialmente nocturna. Por lo tanto podrían permitir el logro de un control más estricto en aquellos pacientes cuya limitante es la hipoglucemia (recomendación D). Su principal desventaja es el mayor costo.

13. Para el ajuste de la dosis de insulina basal se debe tener en cuenta principalmente la glucemia de ayuno. La forma más segura de titularla consiste en comenzar con 10 unidades y aumentar o disminuir de 2 en 2 unidades si la glucemia en ayunas permanece por fuera de las metas en dos o tres mediciones sucesivas que al comienzo deben ser diarias.

¿Cuándo de deben agregar dosis prandiales de insulina en personas con DM2?

En la medida en que progresa el deterioro de la función de la célula beta, la insulino-terapia basal se hace insuficiente y es necesaria la adición de bolos para aportar la insulina que demanda la ingesta principalmente de carbohidratos. Clínicamente esto se hace evidente en la medida en que no se alcanza la meta de HbA1c a pesar de tener glucemias en ayunas adecuadas y que las glucemias postprandiales continúan por fuera de la meta. Un algoritmo reciente de la ADA y la EASD propone que se comience el suplemento prandial administrando insulina de acción corta antes de aquella comida del día que está causando el mayor grado de descompensación y se vaya aumentando el número de bolos a necesidad.

Cuando se alcanzan los tres bolos para las tres comidas principales al tiempo con la suplencia basal, se habla de insulino-terapia intensiva que ha demostrado ser efectiva para optimizar el control glucémico en personas con DM2 como se demostró en el estudio de Kumamoto y en el de Veteranos, aunque en este último se observó que se pueden requerir dosis mayores de 100 unidades diarias para lograrlo.

No se concibe una insulino-terapia intensiva sin un automonitoreo intensivo que permita adecuar las dosis a los requerimientos causados por la ingesta y a la necesidad de mantener las glucemias dentro de las metas establecidas. Esto se puede lograr con tres dosis de insulina regular y una dosis nocturna de NPH como se demostró también en el DCCT en pacientes con DM1, pero la frecuencia de hipoglucemias se incrementa significativamente. La sustitución de la insulina regular por análogos de acción rápida disminuye el riesgo de hipoglucemia y facilita su uso (no requiere esperar la media hora y permite calcular la dosis ante la vista del plato), pero si se emplea con NPH como insulina basal, ésta debe administrarse dos veces al día (antes del desayuno y al acostarse).

Cuando la NPH se reemplaza por un análogo de acción prolongada se reduce significativamente el riesgo de hipoglucemia como se ha demostrado en varios experimentos clínicos, por lo cual se puede intentar un control glucémico más estricto.

Varios consensos, incluyendo la propuesta conjunta más reciente de la ADA y la EASD, consideran que ya no hay indicaciones para las mezclas fijas de insulina regular con NPH. Sin embargo, experimentos clínicos recientes con premezclas

de análogos de insulina rápida e intermedia han demostrado que son tan eficaces como la insulino terapia basal para alcanzar las metas de control glucémico.

Recomendaciones

14. Cuando el paciente ha logrado la meta de glucemia en ayunas pero no la de HbA1c o ésta tiende a elevarse de nuevo, se hace necesaria la administración de insulina de acción corta prandial (recomendación D). Si se emplea insulina regular, ésta debe administrarse media hora antes de comenzar la ingesta (recomendación D). Si se emplea un análogo de acción rápida, se debe administrar al momento de iniciar la ingesta (recomendación D). Aunque también se puede administrar al terminar de comer, al hacerlo se pierde la ventaja sobre la insulina regular que consiste en menor riesgo de hipoglucemia postprandial por lo cual ya no se requiere ingerir colaciones intermedias. Los análogos de insulina de acción rápida tienen una duración de alrededor de 4 horas. La insulina inhalada será próximamente también una alternativa que se administrará al inicio de cada alimento con una farmacocinética similar a la de los análogos de insulina.
15. Para establecer la dosis de insulina de acción corta se debe tener en cuenta el contenido de carbohidratos de cada comida, calculando alrededor de 1 unidad por cada 10 a 15 gramos (recomendación B). Sin embargo, la medición de la glucemia postprandial a las 2 horas es el mejor parámetro para hacer los ajustes de dosis cuando se vaya a ingerir un carbohidrato de características y cantidades similares (recomendación D). Las proteínas en gran cantidad aumentan el requerimiento de insulina de las comidas y las grasas retardan la absorción de los alimentos por lo cual también puede ser necesario aumentar la dosis (recomendación D). Inicialmente puede ser necesario sólo un bolo diario de insulina para cubrir aquella comida que está elevando la glucemia postprandial por encima de la meta (recomendación D).
16. Cuando se inicien los bolos prandiales de insulina se hace innecesario continuar la administración de secretagogos de insulina como las sulfonilureas, por lo cual se deben suspender (recomendación D). Otros ADO cuyo mecanismo de acción es sensibilizar la acción de la insulina se pueden continuar y podrían continuar siendo útiles (recomendación D).
17. Las mezclas fijas de insulina de acción intermedia y corta como la que tiene 70 unidades de NPH y 30 de regular se deben administrar antes de las comidas al menos dos veces al día y aumentan el riesgo de hipoglucemia sin lograr un control glucémico adecuado en la mayoría de los casos. Por lo tanto el grupo de consenso no los recomienda.

Recientemente se ha propuesto una alternativa empleando mezclas fijas de análogo de insulina rápida con análogo de insulina intermedia, pero aunque el riesgo de hipoglucemia puede disminuir, sigue siendo difícil lograr un control glucémico óptimo por lo que el grupo de consenso recomienda cautela en su utilización.

¿Qué consideraciones generales se deben tener al iniciar insulino terapia en personas con DM2?

La única forma de adecuar la dosis de insulina para controlar efectivamente las glucemias es mediante el automonitoreo. Existen múltiples variables que pueden afectar la respuesta de la insulina a las circunstancias de la vida cotidiana, por lo cual se requieren ajustes frecuentes de la dosis. Es necesario capacitar al paciente para que pueda tomar decisiones respecto a las dosis de insulina y a la forma de calcular el contenido calórico de los alimentos mediante el conteo de carbohidratos. Este tipo de instrucción debe ser impartido por un equipo multidisciplinario como el que se encuentra en unidades y centros de diabetes con médicos y profesionales de la salud entrenados en el manejo de insulino terapia intensiva. Pretender hacerlo a nivel de atención primaria sin el equipo ni la preparación necesaria disminuye su efectividad para alcanzar las metas y aumenta el riesgo de hipoglucemias severas. Por ello resulta costo-efectivo que todo paciente que requiera insulina y especialmente el que requiera insulino terapia intensiva sea remitido a una unidad o centro de diabetes o en su defecto a un médico especialista que tenga experiencia en este tipo de manejo.

Recomendaciones

18. El grupo de consenso considera que el paciente con diabetes tipo 2 que requiere insulina en forma transitoria o definitiva debe ser manejado preferiblemente por un médico especialista y un equipo de profesionales de la salud con entrenamiento en diabetes (recomendación D).
19. Toda persona con DM2 que inicie insulina está en capacidad de realizar automonitoreo en casa y debe tener acceso a un glucómetro y a tirillas reactivas suficientes.

¿Cómo manejar a la persona con DM2 que será sometida a una cirugía y requiere insulina?

Existen varios esquemas de insulino terapia. A continuación se detallan los más usados:

- a. Para cirugías cortas y no complicadas en pacientes que no estaban recibiendo insulina, se puede agregar pequeños bolos subcutáneos de insulina de acción rápida si la glucemia es mayor de 200 mg/dl (recomendación B). Es recomendable que este tipo de esquema sea aplicado por un anestesiólogo con entrenamiento especial en manejo de personas con diabetes (recomendación D).
- b. Para cirugías cortas y no complicadas en pacientes que estaban recibiendo insulina, se puede aplicar una dosis subcutánea de insulina NPH a primera hora antes de cirugía, equivalente a 50% de la dosis matutina o 30% de la dosis diaria (recomendación B). Si la cirugía se atrasa o se prevé un ayuno postoperatorio prolongado, agregar una infusión de dextrosa a razón de 5 g/h (recomendación B). Se debe mantener la dextrosa hasta que el paciente tolere la vía oral (recomendación D). Disminuir la infusión de dextrosa o considerar una dosis de insulina de acción rápida si la glucemia es mayor de 200 mg/dl.

- c. Para cirugías largas, complicadas o de emergencia se recomienda una infusión de una unidad de insulina cristalina por hora con infusión simultánea de dextrosa a razón de 5 g/h (recomendación B). La insulina se puede ajustar para mantener la glucemia entre 150 y 200 mg/dl y se debe mantener la dextrosa hasta que el paciente tolere la vía oral (recomendación D).

Tabla. 7.1. Farmacocinética de las preparaciones disponibles de insulina.

Insulina, Nombre genérico (Marca)	Inicio	Pico	Duración Efectiva
De acción rápida			
Inyección de insulina arpart (NovoLog)	5-15 min	30-90 min	< 5 h
Inyección de insulina lispro (Humalog)	5-15 min	30-90 min	< 5 h
Inyección de insulina glulisina (Apidra)	5-15 min	30-90 min	< 5 h
Polvo de inhalación de insulina humana (de origen ADNr) (Exubera)	5-15 min	30-90 min	5-8 h
De acción corta			
Regular	3-60 min	2-3 h	5-8 h
Intermedia, basal			
NPH	2-4 h	4-10 h	10-16 h
De acción prolongada, basal			
Inyección de insulina glardina (Lantus)	2-4 h ^(c)	Sin pico	20-24 h
Inyección de insulina detemir (Levemir) ^{(a) (b)}	3-8 h	Sin pico	5,7-23,2 h
Precombinada			
Inyección de 75% de insulina lispro protamina / 25% de insulina lispro (Humalog@Mix™ 75/25)	5-15 min	Dual	10-16 h
Inyección de 50% de insulina lispro protamina / 50% de insulina lispro (Humalog@Mix™ 50/50)	5-15 min	Dual	10-16 h
Inyección de 70% de insulina aspartato protamina / 30% de insulina aspart (NovoLog® Mix™ 70/30)	5-15 min	Dual	10-16 h
70% NPH / 30% regular	30-60 min	Dual	10-16 h

Abreviaturas: NPH, neutra protamina Hagedorn.

^(a) Puede requerir 2 inyecciones diarias en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

^(b) Asume 0,1-0,2 U/kg por inyección. Inicio y duración pueden variar significativamente según el sitio de inyección.

^(c) Tiempo para estado estable.

COMPLICACIONES AGUDAS-SEVERAS DE LA DM2

Las complicaciones agudas de la diabetes se refieren a la hipoglucemia y a la hiperglucemia severa.

HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia es una concentración de glucosa en la sangre anormalmente baja, inferior a 50 ó 60 mg por 100 ml. Se desarrolla más frecuentemente en gente que se está administrando insulina o medicamentos hipoglucemiantes para tratar una diabetes. Desde el punto de vista terapéutico y teniendo en cuenta la intensidad de la signosintomatología, la hipoglucemia se clasifica en tres variedades:

- **Hipoglucemia leve:** tiene manifestaciones neurovegetativas o autonómicas reaccionales únicamente: ansiedad, sensación de hambre, temblor, palpitaciones, sudoración, taquicardia, hipertensión arterial. El paciente tiene la capacidad de autotratarse.
- **Hipoglucemia moderada:** a las manifestaciones simpático-parasimpáticas se agrega síntomas de neuroglucopenia que dominan el cuadro: confusión mental, cambios de conducta, disartria (trastorno del habla), incoordinación motora, visión borrosa y somnolencia. El paciente todavía conserva la capacidad de autotratarse.
- **Hipoglucemia grave:** hay severos trastornos neurológicos: coma, convulsiones, cuadro de delirio agudo. El paciente debe ser atendido por otra persona.

La hipoglucemia puede deberse a diversas causas. En personas sanas suele ser consecuencia de un ayuno muy prolongado debido a que el organismo sigue utilizando la glucosa una vez que ya no queda glucógeno en el hígado para producirla. También aparece en casos de trastornos hepáticos y ligada al excesivo consumo de alcohol.

En personas que padecen diabetes mellitus es muy habitual. En este caso, suele deberse a un fallo en la administración de insulina exógena o de medicamento oral antiadiabético. Si se administran cuando no se ha comido lo suficiente, los niveles de glucosa pueden bajar hasta producir una hipoglucemia severa. En este tipo de pacientes también se puede producir por un exceso de ejercicio unido a una escasa ingesta de alimentos, ya que la actividad física promueve la utilización de glucosa por los tejidos.

La hipoglucemia grave o severa en la persona con DM2 es más frecuente cuando se busca un control estricto de la glucemia, sobre todo en los que reciben sulfonilureas o se aplican insulina.

El aumento en la frecuencia de hipoglucemias puede indicar el comienzo o empeoramiento de una falla renal que tiende a prolongar la vida media de la insulina circulante.

Hay situaciones que aumentan el riesgo de hipoglucemia en la persona con DM:

1. Retrasar u omitir una comida.
2. Beber alcohol en exceso o sin ingerir alimentos simultáneamente.
3. Hacer ejercicio intenso sin haber ingerido una colación apropiada.
4. Equivocarse en la dosis del hipoglucemiante como le puede ocurrir a personas de edad avanzada que olvidan si ya tomaron la medicina o que no ven bien la dosis de la insulina que están empacando en la jeringa, etcétera.

Los síntomas son variados. Se producen sensaciones muy diversas como de nerviosismo, mareos, sudor, temblor en las manos y en todo el cuerpo, hambre, confusión, dolor de cabeza, pérdida de memoria, desorientación, palidez, sudores fríos o visión borrosa, debilidad y cansancio, irritabilidad repentina o cambios en el comportamiento tales como llorar sin causa aparente y sensación de hormigueo alrededor de la boca, entre los principales. Si no se ingieren hidratos de carbono, puede llegar a producirse convulsiones, pérdida de conciencia, coma e incluso la muerte. Esto es lo que se conoce como **shock insulínico**.

TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia en la persona con DM debe ser manejada en forma sistemática. Este manejo suele seguir los siguientes pasos:

1. Administrar una sola dosis de azúcar simple que puede ser un vaso de gaseosa corriente o un vaso de agua con tres cucharadas de azúcar, o el equivalente a 20-25 g de glucosa.
2. Si la persona ha perdido el conocimiento o se encuentra obnubilada y se niega a ingerir azúcar, se le aplica una ampolla subcutánea o intramuscular de un miligramo de glucagón o se le administra un bolo intravenoso de dextrosa que contenga 25 g.
3. Después de haber recibido la dosis oral o parenteral de glucosa y siempre y cuando esté consciente y se sienta en capacidad de ingerir alimentos, la persona debe ingerir una colación rica en carbohidratos.

HIPERGLUCEMIA SEVERA

Hiper glucemia significa cantidad excesiva de glucosa en la sangre. Es el hallazgo básico en todos los tipos de diabetes mellitus, cuando no está controlada o en sus inicios. El alto nivel de glucemia aparece cuando el organismo no cuenta con la suficiente cantidad de insulina o cuando la cantidad de insulina es muy escasa. La hiper glucemia también se presenta cuando el organismo no puede utilizar la insulina adecuadamente.

Los síntomas incluyen: alto nivel de azúcar en la sangre, altos niveles de azúcar en la orina, aumento de la sed y necesidad frecuente de orinar.

Las dos formas de presentación de la descompensación hiperglucémica severa son el estado hiperosmolar hiperglucémico no cetósico (EHHNC) y la cetoacidosis diabética (CAD). Las dos comparten características comunes y su manejo es muy similar. En la Tabla 8.1 se describen estos aspectos destacando las diferencias clínicamente significativas.

Tabla 8.1. Principales características de los síndromes de descompensación aguda y severa de la glucemia.

Característica	EHHNC	Cetoacidosis diabética (CAD)
Más frecuente en	DM2	DM1
Problema predominante	Hipovolemia	Acidosis
Glucemia	> 600 mg/l	> 300 mg/dl
Osmolaridad	> 330 mOsm/L	Puede estar alta
Cetonuria	Puede estar presente (+)	+++ (> 80 mg/dl)
Cetonemia	Suele estar negativa	> 2 dils (> 50 mg/dl)
Acidosis	Generalmente ausente	Siempre presente (pH > 7,3 y bicarbonato de sodio > 15 mEq/l)
Estado de conciencia	Suele estar alterado	Suele estar normal

Fórmula para calcular la osmolaridad: $mOsm/L = 2(Na+K \text{ en } mEq/l) + (glucemia \text{ en } mg/dl/18)$.

El coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (EHHNC)

Caracterizado por la deshidratación extrema e hiperosmolaridad plasmática que conducen a un deterioro de la conciencia, acompañado a veces con convulsiones, el estado hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (EHHNC) es una complicación de la DM tipo 2. Suele presentarse tras un período de hiperglucemia sintomática en el cual la ingesta de líquido es insuficiente para prevenir la deshidratación extrema producida por la diuresis osmótica inducida por la hiperglucemia. El factor desencadenante puede ser la coexistencia de una infección aguda o alguna otra circunstancia, como por ejemplo pacientes ancianos que viven solos.

Las señales de aviso del estado hiperglucémico hiperosmolar no cetósico son: nivel de azúcar en la sangre por encima de 600 mg/dl, boca reseca, sed extrema (aunque este síntoma puede desaparecer gradualmente), piel caliente, seca, que no transpira, fiebre alta (por ej., por encima de 101 °F/ 38 °C), somnolencia o confusión, pérdida de la visión, alucinaciones (oír o ver cosas que no están en el lugar), debilidad en un lado del cuerpo.

La cetoacidosis diabética (CAD)

La cetoacidosis diabética (CAD) representa una de las más serias complicaciones metabólicas agudas de la diabetes mellitus causada por un déficit relativo o absoluto de insulina, y consecuentemente un incremento de las hormonas contrainsulares. Se caracteriza por un marcado disturbio catabólico en el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos, presentándose clásicamente con la tríada: hiperglicemia, cetosis y acidosis.

Esta emergencia hiperglicémica constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad entre los pacientes diabéticos a pesar de los avances significativos en el conocimiento de su fisiopatología y a los acuerdos más uniformes sobre su diagnóstico y tratamiento. Los síntomas incluyen: dificultad para respirar, aliento con olor frutal, náuseas y vómitos, boca muy seca.

MANEJO DEL EHHNC Y LA CAD

Se debe manejar en un medio hospitalario y es recomendable que durante las primeras horas esté siempre presente un profesional de la salud especializado en el cuidado de la diabetes. Entre los elementos mínimos que debe tener el centro hospitalario debe figurar un equipo de hidratación parenteral que permita cuantificar microgoteo y un glucómetro con tirillas reactivas.

Manejo inmediato (primeras dos a tres horas)

- ***Hidratación:*** la reposición debe hacerse en lo posible con solución salina normal (SSN 0,9%). El paciente requiere 1 a 1,5 litros en la primera hora y otro tanto en las siguientes dos horas. La velocidad del goteo depende del grado de hipovolemia y requiere un monitoreo muy cuidadoso si el paciente presenta alguna evidencia de falla cardíaca o renal. En el EHHNC la reposición de la volemia es crucial y debe ser vigorosa.
- ***Insulina:*** se administra en infusión continua a razón de 0,1 unidad por kg de peso y por hora. Debido a la resistencia a la insulina generada por la cetoacidosis, el paciente con CAD suele requerir un bolo IV inicial de 0,4 unidades por kg que se repite a la hora si la glucemia no ha descendido al menos un 10%.
- ***Potasio:*** se inicia una vez que se haya demostrado diuresis y cuando la acidosis esté parcialmente corregida. Se recomienda no administrar más de 40 mEq/hora.
- ***Bicarbonato:*** su empleo es controvertido pero tiende a ser favorable cuando el pH es menor de 7,0 y la vida del paciente está en peligro. Generalmente basta con una infusión de 1 a 2 mEq por kg de peso en la primera hora o hasta que el pH se eleve a 7,1. Cuando se administra bicarbonato se debe iniciar al mismo tiempo la reposición de potasio.
- ***Monitoreo de glucemia:*** debe hacerse cada hora con glucómetro que permita conocer el resultado inmediato para hacer las modificaciones del caso.

Se considera que el paciente ha superado la fase aguda cuando el pH es mayor de 7,3 y/o la osmoandad es menor de 330 mOsm/L. Para entonces no debe haber signos de hipovolemia y la glucemia debe estar igual o menor a 250 mg/dl.

Tratamiento ulterior

- *Hidratación:* en lo posible la hidratación debe continuarse por vía oral con agua en forma libre. Si el paciente no tolera aún la vía oral, se puede continuar la hidratación con soluciones calóricas como dextrosa en agua destilada (DAD) o en solución salina (DSS) al 5% y una infusión de insulina cristalina a razón de 0,2 unidades por gramo de dextrosa.
- *Nutrición:* se debe iniciar la vía oral tan pronto la tolere el paciente, con pequeñas porciones de carbohidratos fraccionadas en el día.
- *Insulina:* una vez restablecida la vía oral, se puede iniciar insulina cristalina subcutánea a razón de 5 a 10 unidades antes de cada comida principal que se pueden ajustar con base en el valor de glucemia al momento de la aplicación.

Complicaciones

- *Hipoglucemia:* se previene iniciando oportunamente la reposición de calorías. Se recomienda comenzar infusión de dextrosa (DAD o DSS al 5%) cuando la glucemia ha descendido a 250 mg/dl.
- *Edema cerebral:* se previene evitando al inicio soluciones hipotónicas como la solución salina al medio normal. Estas sólo se recomiendan cuando la hiperosmolaridad es muy severa y sostenida (osmolaridades por encima de 360 mOsm/L).
- *Hipokalemia:* se previene administrando potasio oportunamente (ver manejo inicial).
- *Acidosis hiperclorémica:* se previene evitando el exceso de solución salina. Por ello se prefiere la hidratación por vía oral tan pronto como sea posible.
- *Trombosis venosa:* se previene con adecuada hidratación, movilización temprana y profilaxis con heparinas de bajo peso molecular.

Con frecuencia las descompensaciones agudas severas del paciente con diabetes son causadas por enfermedades intercurrentes como las infecciones cuyo diagnóstico y tratamiento deben ser oportunos y adecuados.

COMPLICACIONES RENALES

La enfermedad renal puede estar presente en el 10 al 25% de los pacientes con DM2 al momento del diagnóstico. Aunque existen cambios precoces relacionados con la hiperglucemia como la hiperfiltración glomerular, el riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica solamente se hace significativo cuando se empieza a detectar en la orina la presencia constante de albúmina en cantidades significativas que se pueden medir mediante métodos de inmunoensayo, pero aún no detectables con los métodos químicos (de rutina) para medir proteinuria. Por este motivo a dichas cantidades de albúmina en la orina se les denomina microalbuminuria. Un 20-40% de los pacientes con microalbuminuria progresa a nefropatía clínica y de estos un 20% llega a insuficiencia renal terminal al cabo de 20 años.

CLASIFICACIÓN DE LA NEFROPATÍA

a. Nefropatía incipiente (temprana o subclínica)

La nefropatía incipiente se caracteriza por alteraciones funcionales mínimas con aumento del filtrado glomerular y microalbuminuria. Se considera hiperfiltración glomerular cuando la depuración de creatinina se halla por encima de 140 ml/min.

Caracterizada, igualmente, por la presencia de microalbuminuria persistente en dos o más muestras tomadas durante un intervalo de tres meses.

La frecuencia de diabéticos con nefropatía diabética incipiente es de alrededor del 25% en aquellos grupos en los que se estudia de rutina, tanto en los diabéticos insulino dependientes (DID) como en los noinsulino dependientes (DNID).

La prevalencia de la nefropatía diabética en etapa de insuficiencia renal avanzada es del 40% en los DID y entre el 5 al 10% de los DNID; actualmente el 25% de la población en tratamiento dialítico corresponde a enfermos diabéticos.

El diagnóstico precoz de nefropatía diabética se realiza mediante la determinación de microalbuminuria. Su dosaje se puede hacer por métodos químicos (inmunoturbidimetría o nefelometría), por radioinmunoanálisis o por tirillas reactivas (Micraltest Boehringer Mannheim). Tiene valor diagnóstico cuando supera los 20 mcg/min o 30 mg/24 h en por lo menos dos determinaciones con un intervalo de seis meses.

b. Nefropatía clínica

Caracterizada por la presencia de proteinuria detectable mediante métodos químicos de rutina. Se considera una etapa por lo general irreversible que tiende a progresar a la

insuficiencia renal crónica y puede también producir un síndrome nefrótico. En esta etapa se suele detectar por primera vez la elevación de la presión arterial, aunque en muchos pacientes la hipertensión arterial antecede a la nefropatía y de hecho se constituye en un factor de riesgo para ella.

Esta etapa puede subdividirse en leve a moderada cuando sólo hay proteinuria y severa cuando ya hay deterioro de la función renal determinada por una depuración de creatinina (DCr) inferior a 70 ml/min con elevación de la creatinina sérica.

El período clínico se presenta en el 30 a 40% de los diabéticos insulino dependientes. La base histopatológica es la lesión de glomerulopatía difusa y nodular. El cuadro clínico se caracteriza por una proteinuria superior a 300 mg/24 hs o 200 mcg/min. En algunos casos se produce la evolución hacia un síndrome nefrótico. Además presentan hipertensión arterial, retinopatía diabética e insuficiencia renal. La disminución del filtrado glomerular en este período es variable e individual aunque en promedio el descenso es de 1 ml/min/mes, cuando no se realiza tratamiento adecuado. Los edemas en el diabético pueden responder a otra causa como insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, glomerulopatías primarias, etc.

La hipertensión arterial se presenta en el 58% de los nefópatas diabéticos en esta etapa. La presencia de microaneurismas en el fondo de ojo debe hacernos sospechar la existencia de una lesión diabética renal.

Las pruebas funcionales presentan modificaciones inespecíficas con disminución del filtrado glomerular en la etapa de nefropatía clínica avanzada, del flujo plasmático renal, del transporte máximo de excreción y reabsorción y de la fracción de filtración.

c. Insuficiencia renal crónica avanzada

La diabetes es la principal causa de la insuficiencia renal crónica avanzada, que representa más del 40% de todos los casos nuevos. La diabetes puede dañar los pequeños vasos sanguíneos en los riñones (glomeruli), debido a los altos niveles de glucosa en la sangre.

Se caracteriza por una disminución del aclaramiento o depuración de la creatinina por debajo de 25-30 ml/min. A partir de este momento ya se empiezan a presentar otros problemas como las alteraciones en el metabolismo del calcio y fósforo, la anemia, la insuficiencia cardíaca, etcétera. Por lo tanto el paciente debe ser remitido al nefrólogo si el médico no dispone de entrenamiento especializado en el manejo integral del paciente renal crónico.

Los síntomas pueden ser: necesidad de orinar con frecuencia; orina con menos frecuencia o para nada; orina pálida y con aspecto diluido; cansancio, debilidad, dolores de cabeza, pérdida del apetito, náuseas, vómitos; lengua blanca, mal aliento, picazón en la piel; calambres musculares.

En los enfermos con insuficiencia renal crónica avanzada es imprescindible instaurar un tratamiento sustitutivo para recuperar la función del riñón. En general, el primer

paso es la diálisis, pero cuando el estado general del enfermo es bueno y las ventajas del tratamiento superan los riesgos que conlleva cualquier operación quirúrgica, está indicado practicar un trasplante de riñón.

Para estos enfermos, el trasplante supone, por un lado, una mejora importante de su calidad de vida y autonomía, ya que dejan de depender de la máquina de diálisis y, por otro, un aumento de la supervivencia, porque evitan muchas complicaciones que aparecen con la diálisis a largo plazo.

d. Insuficiencia renal terminal

Es una insuficiencia total o casi total en el funcionamiento del riñón para excretar los desechos, concentrar la orina y regular los electrolitos. También se conoce como enfermedad renal en etapa terminal (ESRD). En este momento, la función del riñón es tan baja que, sin la diálisis o el trasplante de riñón, las complicaciones son múltiples y graves. La muerte ocurre por la acumulación de líquidos y productos de desecho en el organismo.

Se considera que el paciente ha alcanzado la etapa de nefropatía terminal cuando la DCr es igual o inferior a 10 ml/min y/o la creatinina sérica igual o mayor a 3,4 mg/dl (300 mmol/L). En esta etapa ya el paciente requiere diálisis y eventualmente un trasplante de riñón, aunque en la persona con diabetes se tiende a adoptar estas medidas en forma más temprana (DCr < 30 ml/min – recomendación B).

Los síntomas son: pérdida de peso involuntaria, náuseas o vómito, sensación general de enfermedad, fatiga, dolor de cabeza, hipo frecuente, prurito generalizado, severa disminución del gasto urinario, ausencia de gasto urinario, tendencia a presentar hematomas o sangrados, puede presentar sangre en el vómito o en las heces, disminución del estado de agudeza mental (pesadez, somnolencia, letargia; confusión, delirio; coma), contracciones musculares o calambres, convulsiones, aumento en la pigmentación de la piel, piel de tono amarillento o café, anomalías en las uñas, disminución de la sensibilidad en las manos, los pies y otras áreas.

Los únicos tratamientos para la enfermedad renal en estado terminal son la diálisis y el trasplante de riñón. El estado físico de la persona y otros factores determinan cuál de estos es el tratamiento a utilizar. Hay otros tratamientos para la insuficiencia renal crónica que pueden continuarse, pero probablemente no funcionan en ausencia de la diálisis o el trasplante renal. La terapia actual abarca un tratamiento agresivo de la presión sanguínea alta con un inhibidor ECA o un bloqueador de los receptores de angiotensina.

NEFROPATÍA NO DIABÉTICA EN LA PERSONA CON DIABETES

Se debe tener en cuenta que hasta un 10% de las nefropatías en personas con diabetes pueden ser de origen no diabético. Esto se debe sospechar especialmente cuando no hay evidencia de retinopatía asociada en un paciente con nefropatía clínica.

La ausencia de retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo 1 con anomalías urinarias debe hacer pensar en otra enfermedad renal ya que existe una elevada concordancia (90%) entre oftalmopatía y enfermedad renal. Para diabéticos tipo 2 la asociación no es tan estrecha (60% aproximadamente), por lo que la ausencia de retinopatía no excluiría la probabilidad que la nefropatía fuera diabética.

En pacientes de edad avanzada debe tenerse en cuenta la posibilidad de una estenosis de la arteria renal, en cuyo caso estarían contraindicados los inhibidores de la enzima convertidora (IECA).

EVALUACIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

En DM2 el pesquiasaje se hace desde el momento del diagnóstico. Se basa en la medición de la microalbuminuria, de la proteinuria y de la filtración glomerular (ver algoritmo en Figura 9.1). En un paciente a quien no se le ha realizado ninguna prueba renal, se recomienda en primer lugar la detección de proteína en una muestra aislada de orina por método semicuantitativo (tirilla).

- Si la proteinuria es positiva y no hay evidencia de infección de vías urinarias o contaminación por sangre menstrual, se debe proceder a cuantificar la proteinuria en orina de 24 horas. Esta es significativa cuando es igual o mayor a 0,5 gramos/24 horas. En este caso conviene también evaluar la función renal que puede estar ya deteriorada. La tasa de filtración glomerular se puede conocer midiendo la DCr. Sin embargo, la determinación del nivel de creatinina sérica constituye un buen índice en personas que no estén desnutridas ni muy añosas.
- Si la proteinuria es negativa, se debe proceder a medir microalbuminuria. Para su detección inicial, la microalbuminuria se puede medir utilizando un método semicuantitativo como tirilla o pastilla reactiva, pero siempre se debe confirmar por un método cuantitativo estandarizado (turbidimétrico o inmunoquímico), tomando una muestra de orina de 24 horas o una muestra de la primera orina de la mañana, en cuyo caso hay que medir también creatinuria y calcular un índice microalbuminuria/creatinuria. Algunos centros utilizan las muestras minutadas de orina cuya recolección requiere un estricto control del tiempo desde la última evacuación.
- Debido a la gran variabilidad de la excreción individual de albúmina, si el primer resultado es positivo, se recomienda al menos otra medición antes de hacer el diagnóstico. Si los dos resultados no coinciden, se debe realizar una tercera determinación. Dos resultados positivos de tres tomados en un intervalo de tres meses hacen el diagnóstico de microalbuminuria. La prueba no debe realizarse en pacientes con infecciones del tracto urinario, descompensación metabólica, estado febril, insuficiencia cardíaca, coincidencia con la menstruación o que hayan tenido relaciones sexuales el día previo.
- En la Tabla 9.1 se describen los rangos de microalbuminuria que permiten identificar las diferentes etapas de la nefropatía diabética.

- La creatinina sérica suele elevarse cuando ya hay proteinuria positiva (etapa de nefropatía clínica), pero conviene medirla desde un comienzo. La DCr o la filtración glomerular isotópica se debe medir a partir del momento en que la creatinina sérica comience a elevarse.
- En los casos donde se sospecha una nefropatía no diabética se puede encontrar un deterioro de la función renal sin la presencia de proteinuria. La DCr puede calcularse con la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{DCr (hombre)} = (140 - \text{edad}) \times \text{PCI} / (72 \times \text{CrS})$$

$$\text{DCr (mujer)} = (140 - \text{edad}) \times \text{PCI} \times 0,85 / (72 \times \text{CrS})$$

Donde PCI: Peso corporal ideal y Crs: Creatinina sérica en mg/dl

Figura 9.1. Algoritmo para el estudio de la nefropatía en la persona con diabetes.

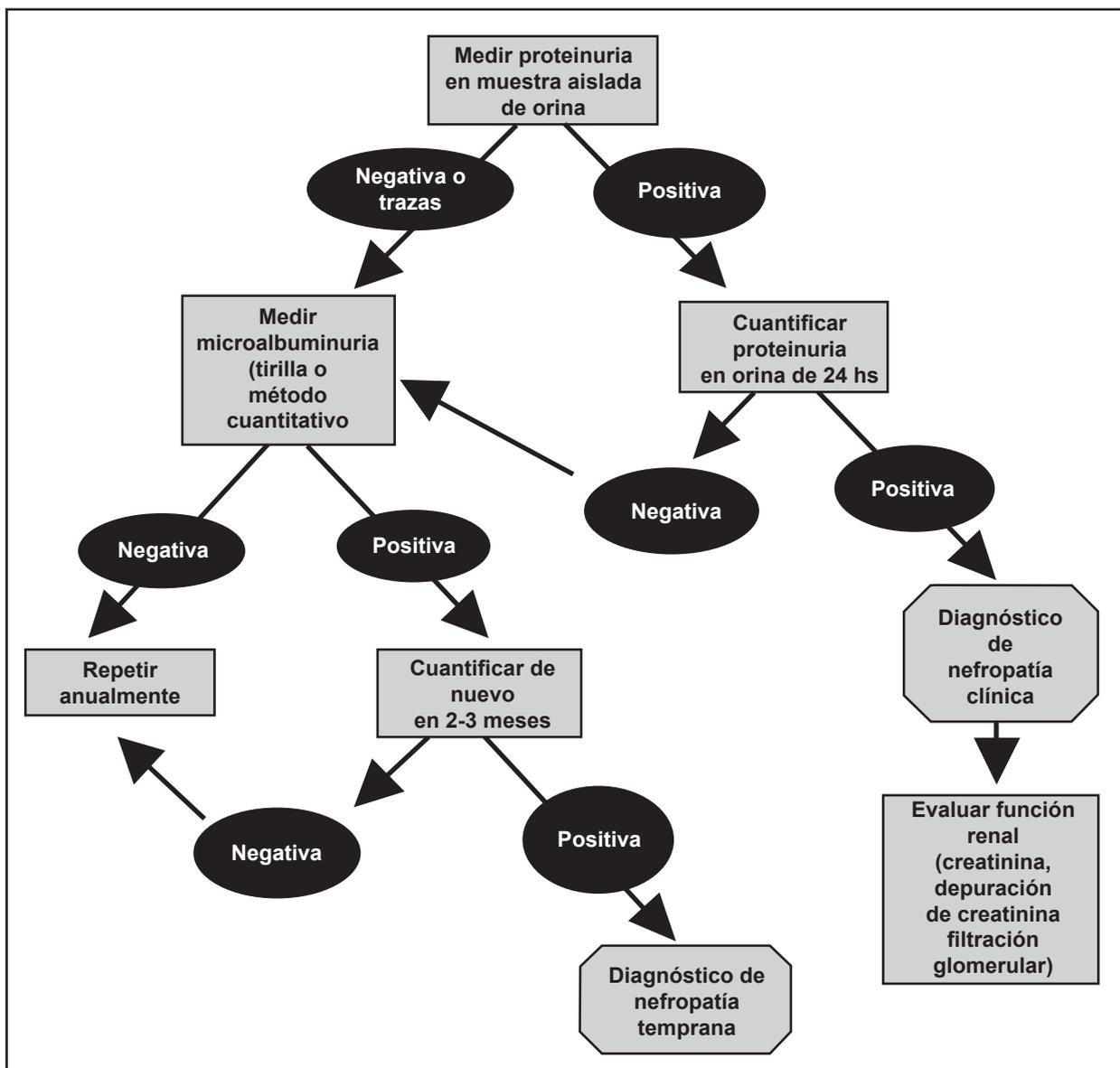


Tabla 9.1. Rangos de microalbuminuria que permiten identificar las diferentes etapas de la nefropatía diabética.

Muestra		Recolección parcial de la primera orina de la mañana	Recolección de orina en 24 horas	Recolección de orina nocturna minutada
Unidades		Relación microalbuminuria/ creatinuria en mg/g ⁽¹⁾	Microalbuminuria en mg/24 horas	Microalbuminuria en mcg/minuto
ETAPAS	No nefropatía	< 30 ⁽²⁾	< 30	< 20
	Nefropatía temprana (microalbuminuria)	30 a 300 ⁽²⁾	30-300	20-200
	Nefropatía clínica (proteinuria)	> 300 ⁽²⁾	> 300	> 200

⁽¹⁾ Para convertir a mg/mmol se divide por 8,84

⁽²⁾ Algunos centros consideran un valor más bajo para hombres porque excretan más creatinina urinaria (22 y 220 mg/g respectivamente)

PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Primaria

Consiste en la adopción de medidas para evitar la aparición de la nefropatía, como un adecuado control de la glucemia (recomendación A) y de la presión arterial (recomendación A).

Secundaria

Consiste en detener la progresión de la nefropatía. Esto se logra fundamentalmente mediante un buen control de la glucemia (recomendación A), y de la hipertensión arterial si la hay (recomendación B).

Los IECA pueden indicarse para prevenir el desarrollo de nefropatía clínica (y eventos cardiovasculares) en personas mayores de 55 años con DM y algún otro factor de riesgo cardiovascular asociado, aún sin microalbuminuria ni hipertensión arterial (recomendación A). Los IECA también deben preferirse para detener o demorar el proceso en personas con DM2 durante la etapa de nefropatía temprana (recomendación B) y durante la etapa de nefropatía clínica (recomendación A). Algunos bloqueadores de los canales del calcio (no dihidropiridínicos) han demostrado una eficacia similar a la de los IECA en algunos estudios, pero no en todos (evidencia nivel 2). La combinación de un IECA con un antagonista de los canales de calcio no dihidropiridínico puede ser aún mejor, especialmente si no se logra controlar la hipertensión arterial con monoterapia (evidencia nivel 2). La evidencia preliminar sugiere que los bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) tienen una acción antiproteinúrica similar a la de los IECA (evidencia nivel 2).

En las etapas clínicas avanzadas, el control de la hipertensión arterial (HTA) sigue siendo de crucial importancia (recomendación B).

La restricción de proteínas en la dieta ha demostrado ser útil para retardar el deterioro renal en personas con DM1 (evidencia nivel 1). Por lo que se recomienda reducir la ingesta de proteínas de 0,8-1,0 g/kg/día en aquellos pacientes que se encuentran en las primeras etapas de la enfermedad renal y < 0,8g/kg/día en pacientes que se encuentran en las últimas etapas de la enfermedad renal crónica (recomendación B); la mitad debe ser de origen vegetal (granos, etcétera) (recomendación D).

La hipercolesterolemia, la anemia y la insuficiencia cardíaca también son factores que aceleran el proceso y deben en lo posible ser corregidos (recomendación D).

El diagnóstico de anemia se establece si el nivel de Hb es menos de 13,5 g/dl en los hombres adultos y menos de 12 g/dl en las mujeres adultas, por lo que se recomienda monitorear los niveles de Hb en pacientes con nefropatía crónica (recomendación B).

Monitorear los electrolitos séricos y calcular la tasa de filtración glomerular durante la terapia con IECA o BRA (recomendación C).

Se debe vigilar los niveles de parathormona (PTH) intacta en caso de la tasa de filtración glomerular de menos de 60 ml/min/1,73 m² para detectar los casos de hiperparatiroidismo secundario (recomendación D); considerar el tratamiento con vitamina D (calcitriol o paricalcitol) (recomendación D).

El paciente debe ser remitido al nefrólogo si el médico tratante no tiene experiencia en el manejo integral de la insuficiencia renal crónica, especialmente cuando el deterioro de la función renal es muy acelerado (> 5 ml en seis meses), la creatinina es > 3,0 mg/dl o la DCr es inferior a 30 ml/min (recomendación B).

Terciaria

Consiste en adoptar medidas como diálisis y trasplante con el objeto de preservar la vida y optimizar la calidad de vida del paciente con insuficiencia renal terminal. La mejor opción es la diálisis peritoneal crónica ambulatoria (DPCA) (recomendación D). Alternativamente se puede utilizar la hemodiálisis. Sin embargo, el mejor tratamiento es el trasplante renal que actualmente tiene un buen pronóstico tanto para el paciente como para el órgano trasplantado (evidencia nivel 1).

CONTROL DE LOS FACTORES AGRAVANTES

Diversas situaciones pueden empeorar la evolución de la complicación renal, entre ellas las infecciones urinarias, prostatismo o vejiga neurogénica. Así mismo debe evitarse el uso de medicamentos nefrotóxicos, incluyendo los medios de contraste, aminoglicósidos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) por largo tiempo (recomendación D). Si es indispensable realizar un estudio imagenológico que requiera medio de contraste, debe hidratarse convenientemente al paciente desde la víspera del examen hasta después del mismo.

En la Tabla 9.2 se describen los NNT para evitar aparición o progresión de nefropatía con tratamiento farmacológico en personas con DM2.

Tabla 9.2. Número necesario por tratar (NNT) para evitar la aparición o progresión de nefropatía con tratamiento farmacológico en personas con DM2 (entre paréntesis intervalo de confianza IC 95%).

Estudio	UKPDS		Kumamoto	Micro-HOPE
	SU o insulina	IECA o BB	Insulina intensiva	IECA
Tiempo seguimiento (años)	12	6	6	4,5
Evento	NNT			
Aparición de microalbuminuria (Prevención Primaria)	9 (6-18)	12 (7-63)	NS	NS
Progresión de nefropatía clínica (Prevención Secundaria)	NS	NS	NS	51 (27-433)
Prevención primaria y secundaria combinadas	-	-	5 (3-19)	-
Duplicación de creatinina	38 (21-273)	NS	-	-
Falla renal terminal	NS	NS	-	-

SU=Sulfonilúrea; IECA=inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; BB=beta-bloqueador; NS=no significativo

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

La neuropatía diabética es la complicación más frecuente y precoz de la diabetes. A pesar de ello suele ser la más tardíamente diagnosticada. Su prevalencia es difícil de establecer debido a la ausencia de criterios diagnósticos unificados, a la multiplicidad de métodos diagnósticos y a la heterogeneidad de las formas clínicas. Su evolución y gravedad se correlacionan con la duración de la enfermedad y el mal control metabólico.

La detección depende de la sensibilidad de los métodos diagnósticos empleados. Así, por ejemplo, a través de métodos electrofisiológicos es posible detectar neuropatía en la casi totalidad de los pacientes diabéticos en el momento del diagnóstico o poco tiempo después.

Existe la posibilidad de que una persona con DM2 padezca otros síndromes neurológicos distintos a aquellos causados por la diabetes, por lo que el clínico debe estar atento al diagnóstico diferencial. Los diferentes síndromes clínicos de la neuropatía diabética se superponen y pueden ocurrir simultáneamente, por eso resulta difícil clasificarlos. En la Tabla 10.1 se describen las características de las diferentes formas de neuropatía con base en una clasificación adaptada para el uso del clínico no especializado.

NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Por ser la más frecuente, la neuropatía periférica (NP) se describe a continuación en detalle.

Diagnóstico de la NP

Los criterios para establecer el diagnóstico de la neuropatía (NP) incluyen:

- Síntomas y signos típicos.
- Disminución de los umbrales de sensibilidad distal y simétrica (táctil, térmica, vibratoria y dolorosa).
- Disminución de los reflejos tendinosos distales en forma simétrica.
- Disminución de la fuerza muscular distal y simétrica es tardía.
- Alteraciones de los estudios electrofisiológicos.

En la Tabla 10.2 se describen los procedimientos más utilizados en el examen médico de consultorio.

Existen varias propuestas para el diagnóstico de la NP, que incluyen cuestionarios y exámenes con diferentes grados de complejidad.

Tabla 10.1. Clasificación de las formas clínicas más comunes de la neuropatía diabética.

Clasificación	Manifestaciones clínicas más importantes	Área afectada
Neuropatía periférica (distal y simétrica)	<ul style="list-style-type: none"> Dolor, disestesias y parestesias de predominio nocturno Pérdida de sensibilidad Disminución o abolición del reflejo aquiliano Suele ser progresiva. 	<ul style="list-style-type: none"> Extremidades, de predominio en miembros inferiores
Mononeuropatía de nervio craneano	<ul style="list-style-type: none"> Dolor agudo localizado de comienzo brusco seguido de parálisis que suele ser reversible. 	<ul style="list-style-type: none"> Pares craneanos III, IV, VI ó VII
Neuropatía toracoabdominal (truncal, radiculoneuropatía)	<ul style="list-style-type: none"> Dolor agudo localizado Pérdida de sensibilidad Usualmente unilateral Puede haber pérdida de peso Suele ser reversible 	<ul style="list-style-type: none"> Pared torácica baja Pared abdominal Difusa en todo el tronco
Mononeuropatías por atrapamiento	<ul style="list-style-type: none"> Dolor localizado Compromiso motor (excepto en la meralgia parestésica) 	<ul style="list-style-type: none"> Túnel del carpo Cubital en el codo Radial Ciática Peroneal (pié caído) Femoral lateral cutánea (meralgia parestésica)
Plexopatía (neuropatía proximal, amiotrofia diabética)	<ul style="list-style-type: none"> Dolor Debilidad muscular Hipotrofia muscular usualmente asimétrica Arreflexia rotuliana usualmente asimétrica Pérdida de peso Depresión Suele ser reversible 	<ul style="list-style-type: none"> Cintura pélvica Generalizada (caquexia neuropática)
Neuropatía hipoglucémica	<ul style="list-style-type: none"> Parestesias seguidas de debilidad y atrofia simétricas 	<ul style="list-style-type: none"> Principalmente en región tenar, hipotenar y músculos interóseos de manos Pies
Neuropatía autonómica	<ul style="list-style-type: none"> Dependen del sistema afectado 	<ul style="list-style-type: none"> Sistemas cardiovascular, digestivo y genitourinario

Tabla 10.2. Procedimientos más utilizados en el examen médico para evaluar neuropatía periférica.

Reflejos osteotendinosos	Aquiliano y rotuliano
Sensibilidad vibratoria	Diapasón de 128 Hz colocado en el grueso artejo ⁽¹⁾
Sensibilidad presora	Monofilamento de 10 g aplicado en el dorso del grueso artejo ⁽¹⁾
Sensibilidad dolorosa	Ounta de alfiler aplicada en el dorso del grueso artejo ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Artejo mayor; dedo gordo del pie

Se seleccionó la propuesta del grupo de la Universidad de Michigan en una versión simplificada por estar validada y tener un alto grado de sensibilidad y especificidad. Esta propone un primer examen breve para pesquiasaje (Tabla 10.3) y si la probabilidad de neuropatía es alta se debe proceder al examen neurológico completo (Tabla 10.4). Sin embargo, éste puede realizarse desde un comienzo si se dispone del profesional idóneo. Al combinar el examen neurológico completo con el estudio de neuroconducción, la sensibilidad y la especificidad alcanzan niveles óptimos y se puede establecer una categorización de la neuropatía, pero este procedimiento es costoso y no es indispensable (recomendación D).

Tabla 10.3. Examen clínico breve para pesquiasaje propuesto por el grupo de Michigan (cada pie aporta un puntaje por separado).

	PUNTAJE		
	0	0,5	1
Apariencia del pie	Normal		<ul style="list-style-type: none"> • Deformado • Piel seca, callos • Infección, fisuras
Ulceración	Ausente		Presente
Reflejo aquiliano	Presente	Presente con refuerzo	Ausente
Percepción de vibración	Presente	Disminuida	Ausente

La posibilidad de neuropatía es alta si el puntaje es < 2/8 (sensibilidad 80% especificidad 95%)

Tabla 10.4. Examen clínico neurológico completo propuesto por el grupo de Michigan (cada miembro aporta un puntaje por separado).

		Puntaje			
		0	1	2	3
Alteración sensibilidad	Percepción vibración	Presente	Disminuida	Ausente	
	Percepción de monofilamento aplicado 10 veces	≥ 8 veces	1-7 veces	Ninguna	
	Percepción de alfiler	Doloroso		No doloroso	
Evaluación de la pérdida de la fuerza muscular	Apertura de artejos en abanico	Normal	Leve a moderada	Severa	Ausente
	Extensión del grueso artejo ⁽¹⁾				
	Dorsiflexión del pie				
Reflejos	Bicipital	Presente	Presente con refuerzo	Ausente	
	Tricipital				
	Cuadriceps				
	Aquiliano				

Se considera diagnóstico de neuropatía periférica si el puntaje es 7/46 (sensibilidad 80% especificidad 100%)

⁽¹⁾ Artejo mayor; dedo gordo del pie

Presentación clínica de la NP

La NP puede presentarse como un proceso doloroso agudo o crónico y/o como un proceso indoloro, que en su etapa final lleva a complicaciones como úlcera del pie (ver capítulo sobre pie diabético), deformidades (por ejemplo el pie de Charcot) y amputaciones no traumáticas.

La forma más común de la NP es la dolorosa crónica, con disestesias que empeoran de noche (sensación de hormigueo, agujas, quemaduras, punzadas, etcétera) y pueden remitir espontáneamente por largos periodos. Algunos pacientes descompensados pueden presentar una forma dolorosa aguda, aun al comienzo del tratamiento, con

hiperestesias difusas y pérdida de peso en algunos casos. La mayoría de los pacientes con neuropatía desarrollan pérdida progresiva de la sensibilidad que puede cursar sin dolor, apenas con una sensación de adormecimiento, entumecimiento o frialdad y que puede originar lesiones del pie que pasan inadvertidas.

Tratamiento de la NP

1. En todas las formas clínicas mantener un buen control de la glucemia puede evitar o retardar el proceso (recomendación A).
2. Manejo del dolor:
 - Analgésicos comunes tipo acetaminofén, iniciando con dosis bajas (recomendación D) o tramadol 200 mg/día (recomendación B).
 - Antidepresivos tricíclicos tipo amitriptilina 10 a 150 mg a la hora de acostarse (recomendación B).
 - Anticonvulsivantes:
 - √ Carbamazepina 200-600 mg (recomendación B).
 - √ Gabapentina 600 a 2.400 mg (recomendación B).
 - Ansiolíticos:
 - √ Flufenazina 1-3 mg al acostarse (recomendación D).
 - √ Diazepam 2-5 mg 1 a 3 veces por día (recomendación D).
 - Ácido alfa lipoico 600 - 1.200 mg (recomendación B).
 - Tópicos: capsaicina (recomendación C con precaución).
3. Tratamiento de la lesión neuronal: por el momento ningún fármaco ha demostrado ser claramente efectivo para modificar la historia natural de la NP. A continuación se enumeran algunos:
 - Inhibidores de la aldosa reductasa: aunque existen estudios que demuestran mejoría de la conducción nerviosa motora, su eficacia clínica no ha sido consistente y por el momento no hay ninguno disponible.
 - Ácido alfa lipoico.
 - Ácido gamalinolénico.
 - Factor de crecimiento neuronal recombinante.
 - Vitamina E.
4. Cuidado preventivo de los pies (ver capítulo sobre pie diabético).

NEUROPATÍA AUTONÓMICA

La neuropatía autonómica (NA) compromete las funciones de tipo autonómico de varios sistemas. En la Tabla 10.5 se describen los sistemas más afectados.

Tabla 10.5. Principales formas clínicas de la neuropatía autonómica.

Sistema afectado	Manifestaciones clínicas
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión ortostática • Taquicardia sinusal de reposo • EKG: disminución en la variabilidad del RR y prolongación del QT • Infarto del miocardio silente • Muerte súbita
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Retardo en la evacuación gástrica (gastroparesia) • Diarrea de predominio nocturno • Incontinencia esfinteriana • Constipación
Genitourinario	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción sexual • Eyaculación retrógrada • Vejiga neurogénica con retención urinaria e incontinencia
Alteraciones varias	<ul style="list-style-type: none"> • Retardo reacción pupilar • Anhidrosis • Intolerancia al calor • Sudoración gustatoria facial

Tratamiento de la NA

En la Tabla 10.6 se describen las principales manifestaciones clínicas de la NA con su respectivo tratamiento. La mayoría de los estudios que sustentan estos tratamientos no superan el nivel 3 de evidencia y suelen estar dirigidos al alivio de los síntomas. Por lo tanto la mayoría de las recomendaciones son producto de consenso (recomendación D).

Tabla 10.6. Tratamiento de las principales manifestaciones clínicas de la neuropatía autonómica.

Manifestación clínica	Medidas terapéuticas
Hipotensión ortostática	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar los cambios posturales bruscos • Medias o calzas compresivas • Fármacos que retienen sodio (alfa-fluorohidrocloruro)
Disfunción gastroesofágica	<ul style="list-style-type: none"> • Metoclopramida • Domperidona
Diarrea diabética	<ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos de amplio espectro • Loperamida • Disminuir la fibra alimentaria
Vejiga neurogénica	<ul style="list-style-type: none"> • Entrenamiento vesical (evacuación completa incluyendo maniobras de compresión abdominal) • Cateterismo vesical intermitente • Tratamiento de la infección urinaria • Betanecol
Disfunción sexual	<ul style="list-style-type: none"> • Apoyo psicoterapéutico • Fármacos orales: sildenafil, fentolamina • Fármacos transuretrales: alprostadil • Fármacos de aplicación intracavernosa: papaverina, fentolamina, alprostadil • Prótesis peneana

COMPLICACIONES OFTALMOLÓGICAS

Las complicaciones oftalmológicas son de alta prevalencia y severidad en el paciente con diabetes. Entre un 20 y 80% las padecen a lo largo de la evolución de la enfermedad. La diabetes es la segunda causa de ceguera en el mundo.

Un 10 a 25% de los pacientes pueden tener retinopatía desde el momento del diagnóstico de la DM2. Por ello se debe realizar el examen oftalmológico en la primera consulta.

Todas las estructuras del globo ocular pueden verse afectadas por la diabetes mellitus. Incluso algunas alteraciones visuales pueden tener origen en estructuras extraoculares, como es el caso de las neuropatías de los oculomotores, las neuritis del trigémino o del segundo par craneano. Así mismo, las infecciones oftalmológicas siempre deben ser una consideración prioritaria en el diabético.

El control óptimo de la glucemia y de la presión arterial han demostrado ser de la mayor utilidad en la prevención primaria y secundaria de la retinopatía diabética (evidencia nivel 1). El tabaquismo, la hipertensión arterial y las dislipidemias son patologías asociadas frecuentes y que incrementan el riesgo de morbilidad ocular (evidencia nivel 1).

Hasta el presente, ningún tratamiento farmacológico ha demostrado ser efectivo para prevenir o tratar la retinopatía diabética en humanos. Sin embargo, la remisión oportuna al oftalmólogo permite determinar entre otras cosas el momento adecuado para iniciar fotocoagulación de la retina como medida de prevención terciaria (recomendación D).

CLASIFICACIÓN DE LAS OFTALMOPATÍAS

Retinopatía diabética

- ***Retinopatía no proliferativa (basal)***: hallazgo de microaneurismas y hemorragias (puntos rojos) y/o exudados duros. Poner especial atención a los exudados circinados cercanos a la mácula porque sugieren presencia de maculopatía.
- ***Retinopatía preproliferativa***: presencia de áreas isquémicas (exudados algodonosos, zonas no profundidas visibles mediante angiofluoresceinografía, etcétera).
- ***Retinopatía proliferativa***: presencia de vasos de neoformación en cualquier sitio de la retina, hemorragias prerretinianas, aparición de tejido fibroso, rubeosis del iris.
- ***Maculopatía***: presencia de edema macular que puede no ser visible con la oftalmoscopia de rutina. Es una de las causas de pérdida rápida de agudeza visual.

- La OMS define como etapas clínicas terminales la presencia de compromiso significativo de la agudeza visual, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y amaurosis.

Catarata

La opacificación del cristalino, la cual ocasiona la pérdida de la visión, es más frecuente y precoz en la persona con diabetes.

Glaucoma

El glaucoma, grupo de enfermedades que pueden dañar al nervio óptico del ojo, se puede presentar especialmente cuando hay compromiso proliferativo de los vasos de la cámara anterior del ojo. La determinación de la presión intraocular debe ser de rutina en la persona con diabetes.

Córnea

Aunque las lesiones de córnea no son más frecuentes en el diabético, cuando tienen un origen infeccioso pueden ser más difíciles de tratar y requieren atención especial.

DIAGNÓSTICO DE LA RETINOPATÍA

Detección precoz

Es conveniente que toda persona con DM2 sea examinada anualmente desde su diagnóstico (recomendación D), aunque puede ser costo-efectivo un control cada dos años en personas de bajo riesgo (evidencia nivel 2). Se puede hacer con una fotografía de retina mediante una cámara no midriática o con una oftalmoscopia a través de pupila dilatada. Ambos procedimientos deben ser realizados e interpretados por personas con entrenamiento específico. Si no se dispone de alguno de estos recursos, es preferible remitir el paciente directamente al oftalmólogo. En todo caso, ante la presencia de cualquier hallazgo sugestivo de retinopatía, la remisión es indispensable (recomendación D para todas). Los primeros hallazgos de retinopatía diabética suelen ser “puntos rojos” que indican presencia de microaneurismas o microhemorragias.

Examen oftalmológico completo

Este comprende tres estudios básicos:

1. Agudeza visual. Siempre debe tenerse en cuenta que la hiperglucemia produce cambios reversibles en la refracción. Se debe evaluar la agudeza visual cuando el paciente esté compensado metabólicamente.
2. Fondo de ojo con pupila dilatada.
3. Tonometría, que es un examen para medir la presión dentro de los ojos.

El oftalmólogo determinará la necesidad de procedimientos diagnósticos o terapéuticos especiales como:

- Angiografía con fluoresceína.
- Fotocoagulación.
- Vitrectomía.
- Criocoagulación.

Emergencias oftalmológicas

El paciente debe remitirse al oftalmólogo con carácter urgente cuando:

- Ocurre una pérdida rápida de la agudeza visual que no se explica por cambios significativos en la glucemia.
- Se presenta dolor agudo en el globo ocular.
- Se presentan escotomas (sensación de “moscas volantes”, manchas fugaces, etcétera).

PREVENCIÓN

Primaria

Consiste en la adopción de medidas para evitar la aparición de retinopatía como el buen control de la glucemia (recomendación A).

Secundaria

Consiste en evitar la progresión de la retinopatía mediante adecuado control glucémico (recomendación A) y de la hipertensión arterial (recomendación A). En caso de retinopatía preproliferativa o maculopatía se puede realizar fotocoagulación temprana para que no se desarrolle neovascularización (recomendación A).

Terciaria

Consiste en evitar pérdidas permanentes de la agudeza visual o amaurosis mediante la fotocoagulación oportuna, amplia y suficiente cuando comienza la proliferación vascular (recomendación A). La vitrectomía se hace cuando se presenta una hemorragia vítrea que no se reabsorbe en un tiempo prudencial.

PIE DIABÉTICO

Se denomina pie diabético al pie que tiene al menos una lesión con pérdida de continuidad de la piel (úlceras). Es una grave complicación de la diabetes mellitus que puede mutilar al paciente, ocasionarle incapacidad temporal o definitiva y por su evolución prolongada un alto costo de tratamiento. El riesgo de amputaciones mayores en el diabético supera 15 veces el de la población general; también se comunica que el 50% de las amputaciones no traumáticas ocurren en los diabéticos. En la fisiopatología influyen varios factores, entre ellos daño endotelial, terreno facilitador para la formación de microtrombos e isquemia consecuente con daño neurológico.

En nuestro medio, el pie diabético es una condición frecuente y de alta morbimortalidad con un gran impacto socioeconómico. En el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en 1988 hallaron un 10,9% con manifestaciones clínicas de pie diabético. En el Hospital Dos de Mayo, 17,76% de diabéticos hospitalizados presentaron lesiones en los pies. En el Hospital Arzobispo Loayza se encontró 1618 hospitalizaciones por diabetes mellitus, entre los años 1990-1997, encontrándose 158 pacientes con diagnóstico de pie diabético que representa el 9,59%, dentro de los cuales el 48,2% presentaba el antecedente de enfermedad vascular periférica. Igualmente han demostrado que la neuropatía periférica es un factor de riesgo significativo para úlceras de pie, así como para la amputación de la extremidad inferior. La tasa aproximada de neuropatía reportada en pacientes diabéticos es del 50 a 90%. La mortalidad relacionada a pie diabético es de 14,86% y 23,7% difiriendo entre los autores (Cárdenas y Molero 2002).

En la Tabla 12.1 se describen los diferentes grados de severidad del pie diabético de acuerdo con una de las escalas más usadas, la Escala de Wagner.

Tabla 12.1. Clasificación de los grados de severidad del pie diabético de acuerdo con la Escala de Wagner.

Grado 0	Pie en riesgo por presencia de enfermedad vascular periférica, neuropatía, deformidades ortopédicas, pérdida de la visión, nefropatía, edad avanzada
Grado 1	Úlcera superficial
Grado 2	Úlcera profunda que llega a tendón, ligamento, articulaciones y/o hueso
Grado 3	Infección localizada: celulitis, absceso, osteomielitis
Grado 4	Gangrena local
Grado 5	Gangrena extensa

FACTORES DE RIESGO PARA EL PIE DIABÉTICO

El pie diabético se produce como consecuencia de la asociación de uno o más de los siguientes componentes:

- Neuropatía periférica.
- Infección.
- Enfermedad vascular periférica.
- Trauma.
- Alteraciones de la biomecánica del pie.

En la Tabla 12.2 se señalan los síntomas y signos más frecuentes de cada uno de estos componentes. Además se han identificado algunas condiciones de la persona con diabetes que aumentan la probabilidad de desarrollar una lesión del pie:

- √ Edad avanzada.
- √ Larga duración de la diabetes.
- √ Sexo masculino, Estrato socioeconómico bajo y pobre educación.
- √ Factores sociales como vivir solo, ser poco visitado, poca motivación por vivir.
- √ Pobre control glucémico.
- √ Presencia de retinopatía, nefropatía, enfermedad macrovascular.
- √ Consumo de alcohol, Tabaquismo.
- √ Calzado inapropiado.
- √ Úlceras o amputaciones previas.

Tabla 12.2. Principales signos y síntomas de los componentes que conducen al pie diabético.

Componente	Síntomas	Signos
Vascular	Pies fríos Claudicación intermitente Dolor en reposo (puede estar atenuado por la neuropatía)	Palidez, acrocianosis o gangrena Disminución de la temperatura Ausencia de pulsos pedio y tibial Rubor de dependencia Retardo en el llenado capilar (> 3-4 segundos)
Neurológico	Sensitivos: disestesias, parestesias, anestesia Autónómicos: piel seca por anhidrosis Motores: debilidad muscular	Pérdida de la sensibilidad táctil, vibratoria y térmica Hiperestesia Disminución o ausencia de reflejo aquiliano Debilidad y/o atrofia muscular Disminución del vello Lesiones hiperqueratósicas (callos) Cambios tróficos en uñas
Alteraciones en la biomecánica del pie	Cambio en la forma del pie y aparición de callos plantares	Pie cavo Dedos en garra Movilidad articular limitada Pie caído Cambio rápido e indoloro en la forma del pie asociado a edema y sin antecedentes de traumatismo (artropatía de Charcot)
Trauma	Usualmente atenuados por la neuropatía	Uña encarnada Rubor Callo Úlcera
Infección	Usualmente atenuados por la neuropatía	Calor y rubor Supuración Perionixis Dermatomicosis

EVALUACIÓN DE LA PERSONA CON PIE DIABÉTICO

1. Establecer el estado de salud general del paciente, presencia de comorbilidades, estado de control glucémico y metabólico, historia de intervenciones previas (cirugías de revascularización o reconstructivas de pie, debridamientos, ortesis, etcétera).
2. Evaluar las lesiones del pie diabético. Deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:
 - Historia médica de la lesión de pie que incluye trauma que inició el proceso, duración de la herida, progresión de los síntomas y signos, tratamientos previos y antecedente de heridas anteriores y de su desenlace.
 - Evaluación clínica de la herida que incluye profundidad, extensión, localización, apariencia, temperatura, olor, presencia de infección (ver punto siguiente). Igualmente realizar evaluación clínica del pie con descripción de deformidades, callos, etcétera.
 - Evaluar la presencia de infección superficial o profunda. Para esta última es importante identificar la presencia de drenaje purulento, celulitis, inflamación y edema alrededor de la úlcera y abscesos profundos. Si en la exploración de la úlcera se observa hueso, o éste se puede tocar con una sonda, existe una alta probabilidad de osteomielitis. El clínico puede ayudarse con auxiliares diagnósticos tales como radiología, cultivos de gérmenes, gamagrafía ósea y resonancia nuclear magnética.
3. Examen neurológico del pie (ver complicaciones neurológicas):
 - Los principales indicadores de un pie en riesgo son la disminución severa de la sensibilidad vibratoria (equivalente a más de 25 v utilizando un biotensiómetro) y/o la incapacidad para sentir el monofilamento de 10 g (evidencia nivel 1).
4. Examen vascular:
 - El principal síntoma de compromiso vascular periférico es la claudicación intermitente.
 - Los principales signos cutáneos de isquemia incluyen una piel delgada, fría y sin vello, distrofia ungueal y rubor al colgar las piernas.
 - La ausencia de los pulsos pedio y tibial posterior sugieren compromiso vascular periférico. En ese caso se debe evaluar el resto de pulsos incluyendo los poplíteos y los femorales.
 - Se puede cuantificar el compromiso vascular mediante la medición del índice isquémico. Se calcula midiendo la tensión arterial sistólica (TAS) del tobillo con la ayuda de un equipo de ultrasonido cuyo transductor se coloca sobre la arteria tibial posterior o la pedia y dividiéndola por la TAS que resulte más alta de los dos brazos. El índice normal debe ser igual o mayor a 0,9.
 - Los principales indicadores de un compromiso vascular periférico severo son: un índice isquémico anormal, la claudicación en reposo o limitante para la marcha y cambios persistentes en la piel incluyendo frialdad, palidez y gangrena.

- Cuando se sospecha un compromiso vascular severo, está indicado un estudio vascular no invasivo (doppler duplex).
 - La arteriografía se realizaría como paso previo a una posible cirugía vascular.
5. Evaluación de la estructura y deformidades del pie:
- Se debe buscar particularmente la retracción de los dedos en forma de garra que suele originar callos y úlceras neuropáticas plantares a nivel de las cabezas de los metatarsianos.
 - La presencia de callos plantares indica una presión inadecuada que predispone a úlceras neuropáticas.
 - El clínico se puede ayudar con auxiliares diagnósticos como el podoscopio o la rejilla de Harris que permiten evaluar la distribución plantar de la presión del cuerpo en reposo y con aparatos electrónicos más sofisticados también durante la marcha.

TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO

El clínico en primera instancia debe definir si el manejo debe ser ambulatorio u hospitalario, con base en el grado de la úlcera, la presencia de osteomielitis y/o de gangrena, el compromiso del estado general, las facilidades disponibles para el adecuado manejo en casa, etcétera.

1. Es importante el control glucémico óptimo (recomendación B) y el adecuado manejo de las condiciones comórbidas.
2. Aunque existen datos limitados que soporten los diferentes tratamientos específicos del pie diabético, las siguientes intervenciones son importantes:
 - Aliviar presión: se recomienda retirar el peso de la extremidad mediante el simple reposo, el uso de bastón o muletas para evitar el apoyo o el uso de calzado especial que permita mantener la zona de la úlcera libre (recomendación D). En úlceras crónicas no infectadas y sin componente isquémico, uno de los métodos más efectivos para aliviar la presión focal es el yeso de contacto total (recomendación A).
 - Desbridamiento: la remoción quirúrgica del tejido desvitalizado de las heridas ha demostrado curar más rápidamente las úlceras neuropáticas (recomendación A). El desbridamiento químico no tiene suficiente soporte como para ser recomendado.
 - Drenaje y curaciones de la herida mediante el lavado con solución salina. Se recomienda cubrirla con apósito impregnado con coloides que mantengan la humedad (recomendación D).
 - Manejo de la infección. Los antibióticos deben utilizarse teniendo en cuenta que la mayoría de las infecciones superficiales son producidas por gérmenes gram positivos y las profundas por una asociación de gram positivos, gram negativos y anaerobios (recomendación D). El tipo de antibiótico escapa a los objetivos de esta guía. Los antibióticos tópicos son utilizados con frecuencia pero no se ha demostrado que logren mejores resultados.

- Mejorar el flujo vascular. La pentoxifilina se ha utilizado con la intención de mejorar la llegada de sangre a nivel distal y mejorar las condiciones hemorreológicas (evidencia nivel 3). La revascularización agresiva cuando hay severo compromiso vascular ha demostrado disminuir las amputaciones (evidencia nivel 3).
3. Amputación. La decisión de realizar una amputación se toma después de probar medidas de salvamento y de una extensa discusión con el ortopedista, el cirujano vascular y los demás miembros del equipo que debe incluir al paciente y su familia. Una amputación bien realizada, en el momento apropiado y con una exitosa rehabilitación, puede mejorar la calidad de vida de un paciente.
 4. Existen otros tratamientos que todavía carecen de una evidencia razonable como oxígeno hiperbárico, factores de crecimiento del tipo del becaplermin, equivalentes de piel viva, estimulación eléctrica y láser frío.

PREVENCIÓN

Primaria

La prevención primaria implica ante todo la detección temprana y el manejo de los factores de riesgo para pie diabético descritos al comienzo del capítulo.

Las medidas preventivas más importantes (recomendación B), incluyen:

- Inspección de los pies en cada visita.
- Evaluación anual de los componentes neurológico, vascular y biomecánico (debe ser más frecuente si presenta factores de riesgo).
- Higiene podológica (atención de callos, uñas, etcétera).
- Educación sobre uso adecuado de calzado.
- Educación sobre prevención de trauma (no caminar descalzo, uso de medias o calcetines, etcétera).
- Ejercicio físico supervisado.

Secundaria

El objetivo es evitar que se avance de los grados 1 y 2 de Wagner a los más severos, como la gangrena, mediante el cuidado adecuado de las úlceras y corrección de los factores desencadenante. Debe intervenir en lo posible un equipo multidisciplinario especializado.

Terciaria (rehabilitación)

La meta es evitar la amputación y la discapacidad. Las medidas son similares a las señaladas en la prevención secundaria con la adición de medidas de rehabilitación para asegurar una adecuada calidad de vida del paciente. Debe intervenir igualmente un equipo multidisciplinario especializado que incluya experto en rehabilitación.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

DIAGNÓSTICO

La hipertensión arterial (HTA) afecta a un 20% de la población general, pero compromete hasta el 50% de las personas con Diabetes Mellitus tipo 2.

La HTA forma parte del síndrome metabólico y puede presentarse antes de que la diabetes mellitus sea diagnosticada y aún en grados menores de siglucemia, por lo cual alrededor de una tercera parte de las personas con DM2 recién diagnosticada ya tienen HTA. La coexistencia de HTA y DM multiplica de manera exponencial el riesgo de morbilidad y mortalidad por problemas relacionados con macroangiopatía y microangiopatía. Estudios observacionales y análisis epidemiológicos de ensayos clínicos demuestran que la presión arterial sistólica (PAS) es un mejor predictor de riesgo cardiovascular (CV) que la presión arterial diastólica (PAD), y por ello se incluye en la mayoría de los modelos predictivos como el de Framingham y el del UKPDS. En este último, un incremento de 10 mmHg en la PAS en una persona con DM2 puede elevar el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años desde un 0,5 hasta casi un 2%, dependiendo del resto de factores de riesgo, y lo que es quizás más importante, la relación es bastante lineal hasta niveles de PAS aún por debajo de 100 mmHg. No hay hasta el momento estudios que hayan logrado mantener la PAS por debajo de 135 mmHg y demostrar su beneficio, pero la mayoría de las guías de manejo de DM2, incluyendo la reciente de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), proponen que toda persona con DM2 procure mantener una PAS por debajo de 130 mmHg.

Con relación a la PAD, existen ensayos clínicos aleatorizados que demuestran el beneficio de bajar ésta a 80 mmHg o menos en personas con DM2 (evidencia nivel 1).

La medición ambulatoria continua de la presión arterial se está utilizando con mayor frecuencia para evaluar las variaciones circadianas y evitar el fenómeno de 'bata blanca', y se ha propuesto que en su utilización para el diagnóstico de HTA se reste 10 mmHg a la PAS y 5 mmHg a la PAD.

Recomendaciones

1. A toda persona con diabetes se le debe medir la presión arterial cada vez que asista a consulta médica, o al menos una vez por año si no se encuentra elevada (recomendación D).
2. Para la medición precisa de la presión arterial deben seguirse las recomendaciones estándar (recomendación D) (ver recomendación para la medición estándar de la presión arterial, al final de este capítulo).

3. El séptimo consenso del *Joint National Committee* (VII JNC) establece el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) cuando la presión sistólica (PAS) es 140 mmHg y/o la presión arterial diastólica (PAD) es 90 mmHg. Sin embargo, una persona con diabetes debe mantener la PAS por debajo de 130 mmHg y la PAD por debajo de 80 mmHg, cifras que el VII JNC incluye dentro del rango de pre-hipertensión. En monitoreo continuo ambulatorio de la presión arterial el margen debe ajustarse a 120 y 75 mmHg, respectivamente (recomendación D).
4. Se debe investigar una causa de hipertensión secundaria en pacientes que la desarrollan tempranamente, que demuestran un difícil control de la misma o que tienen paroxismos, que deterioran la función renal de manera acelerada y/o que tienen hiperkalemia (recomendación D).

TRATAMIENTO

Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que todas las clases de medicamentos antihipertensivos son efectivas para bajar la presión arterial en personas con DM (evidencia nivel 1).

Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en personas con DM tipo 2 demostró que el tratamiento intensivo de la presión arterial fue superior al tratamiento convencional para prevenir eventos cardiovasculares, pero no se encontró que ninguna de las clases de fármacos fuera significativamente más efectiva (comparando IECA, ARA, BCC, diurético y betabloqueador) (evidencia nivel 1).

Sin embargo, otro metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en personas con DM tipo 2 demostró que los IECA y los ARA son más efectivos que otros antihipertensivos para prevenir el desarrollo de microalbuminuria y la progresión a macroalbuminuria y falla renal terminal (evidencia nivel 1). El efecto parece ser independiente de la reducción de la presión arterial, aunque aún otro metaanálisis demuestra que este beneficio sólo es significativo si la reducción de la PAS es superior a 1,6 mmHg para falla renal terminal y de 1,2 mmHg para microalbuminuria (evidencia nivel 1).

En el UKPDS se demostró que el tratamiento intensivo era más efectivo que el convencional, así se utilizara un IECA o un betabloqueador combinado con diurético, pero al cabo de nueve años el 29% de los pacientes estaban tratados con tres o más medicamentos antihipertensivos (evidencia nivel 1).

Las metas de control de la presión arterial pueden ser más estrictas (presión arterial menor de 125/75 mmHg) en aquellas personas con nefropatía diabética (con proteinuria o reducción de la tasa de filtración glomerular), por actuar ésta como un multiplicador del riesgo cardiovascular, o menos estrictas en personas con problemas vasculares cerebrales y en el adulto mayor por el riesgo de eventos isquémicos cerebrales (recomendación D). Debe tenerse particular cuidado en la reducción de la presión arterial en personas con riesgo de sufrir hipotensión ortostática (recomendación D). Para lograr un control óptimo de la presión arterial podría recomendarse la evaluación con monitorización ambulatoria de presión arterial (recomendación D).

Recomendaciones

5. Se debe iniciar tratamiento, en toda persona con DM2 que tenga una PAS \geq 130 mmHg (recomendación D) y/o una PAD \geq 80 mmHg (recomendación A).
6. El tratamiento puede consistir inicialmente en CTEV si la persona todavía no tiene PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 mmHg. Además de las recomendaciones generales para la persona con DM con o sin sobrepeso, estos CTEV incluyen restricción del alcohol, restricción de la sal a menos de 3 g por día y educación sobre la importancia de la adherencia al tratamiento y el automonitoreo frecuente de la presión arterial (recomendación D).
7. Si no se logra alcanzar la meta de PAS y PAD en un plazo máximo de 3 meses, o si la persona tiene inicialmente PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 mmHg, se recomienda adicionar un fármaco antihipertensivo (recomendación A).
8. Si no se logra alcanzar la meta de PAS y PAD en un plazo máximo de 3 meses con monoterapia antihipertensiva, o si la persona tiene inicialmente una que todas las clases de medicamentos antihipertensivo o si la persona tiene inicialmente una \geq 160 mmHg y/o PAD \geq 110 mmHg, se recomienda utilizar terapia combinada adicionando un segundo fármaco antihipertensivo (recomendación A).
9. Para iniciar el tratamiento farmacológico en una persona con DM2 se prefieren los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) (recomendación A). Su ventaja es aún mayor en personas que tienen microalbuminuria (recomendación A). Sin embargo, la ventaja de estos fármacos se pierde si no se logra alcanzar las metas de presión arterial.
10. El fármaco de elección para combinar con un IECA o un ARA es un diurético tiazídico en dosis bajas equivalentes a 12,5 mg (máximo 25 mg) de hidroclorotiazida (recomendación A) o, en segundo lugar, un bloqueador de canales de calcio (BCC) preferiblemente no dihidropiridínico (recomendación A).
11. Si existen comorbilidades, debe hacerse la selección del primer o segundo medicamento que sea específico para esa condición (recomendación B, ver tabla 13.1).

TELMISARTAN

Es un antagonista específico y selectivo de los receptores de la angiotensina II (AT II), similar al losartán, irbesartán y valsartán, sin afinidad por otros tipos de receptores. No inhibe la renina plasmática ni la enzima convertidora de angiotensina, ni bloquea los canales iónicos.

Tabla 13.1. Estudios clínicos que indican nefroprotección con ARBs con nefropatía en pacientes diabéticos tipo 2

Droga	N	Pacientes con	Resultados	Referencia
IRBESARTAN	590	Microalbuminuria	Retraso de la progresión a nefropatía	IRMA 2, 49
	1715	Nefropatía	23% de reducción del riesgo de duplicación de creatinina, requisito de diálisis o la muerte	IDNT, 48
LOSARTAN	1513	Nefropatía	Retarda la progresión de nefropatía	RENAAL, 47
TELMISARTAN	250	Microalbuminuria	Prevención de la progresión de la disminución de la GFR	DETAIL, 51

Tabla 13.2. Estudios primarios de la eficacia de las drogas en el control de la hipertensión en pacientes con diabetes mellitus.

Estudio	Intervención y Agentes Primarios	Tipo de Análisis	Reducción de Riesgo Relativo del Total de Eventos Cardiovasculares, %	Reducción del Riesgo Relativo de Mortalidad Total, %	Reducción del Riesgo Relativo de End Points Microvasculares, %
SHEP	Tiazida diurético vs cuidado usual	Subgrupo	34	26	No reportada
Syst-Eur	Bloqueador de canal de calcio vs placebo	Subgrupo	62	41	No reportada
HOPE	IECA vs placebo	Subgrupo	25	24	16
RENAAL	Bloqueador del receptor de angiotensina II vs placebo	Primario	10 ^(a)	-2 ^(b)	21 ^(c)
IPDM	Bloqueador del receptor de angiotensina II vs placebo	Primario	No reportada	No reportada	70 ^(d)
HOT	Presión arterial diastólica meta: < 80 mmHg o < 90 mmHg Agentes: felodipino, luego IECA o bloqueador -adrenérgico	Subgrupo	51	44	No reportada
UKPDS	Presión arterial meta: < 180/105 mmHg vs < 150/85 mmHg Agente: captopril o atenolol	Primario	34 ^(e)	18	37
ABCD	Presión arterial diastólica meta: 75 mmHg vs 80 a 89 mmHg Agente: nisoldipino o enalapril	Primario	Sin diferencia	18	No diferenciada ^(f)

(a) $P > 0,2$

(b) No significativa

(c) Resultados renales (duplicación de la concentración de creatinina en suero y riesgo para estadio final de enfermedad renal)

(d) Comparación de dosis de 300 mg de irbesartan; dosis de 150 mg no reducen significativamente el riesgo; el riesgo es por progresión de la nefropatía

(e) $P=0,019$

(f) Ningún end point combinado reportado. Los riesgos relativos de end points individuales comparan el control intenso de la presión arterial con el control moderado de la presión arterial: progresión de normoalbuminuria a microalbuminuria, 1,38 (IC al 95%, 0,84-2,27); progresión de microalbuminuria a albuminuria manifiesta, 0,70 (IC al 95%, 0,36-1,36); progresión de retinopatía, 0,88 (IC al 95%, 0,68-1,15); y progresión de neuropatía, 1,30 (IC al 95%, 1,01-1,66)

Tomado de la "ACE Diabetes Mellitus Guidelines", *Endocrine Practice* 2007; 13 (Suppl 1).

Tabla 13.3. Efectos de las diferentes clases de drogas en pacientes con diabetes mellitus tratados por hipertensión.

Estudio	Intervención y Agentes Primarios	Tipo de Análisis	Reducción de Riesgo Relativo del Total de Eventos Cardiovasculares, %	Reducción del Riesgo Relativo de Mortalidad Total, %	Reducción del Riesgo Relativo de End Points Microvasculares, %
ABCD	Enalapril vs nisoldipino	Primario	67	33	No reportada
FACET	Fosinopril vs amlodipino	Primario	51	19	No reportada
CAPP	Captopril vs tiazida diurético o bloqueador -adrenérgico	Subgrupo	41	46	No reportada
UKPDS	Captopril vs atenolol	Primario	-29 ^(a)	-14 ^(a)	-29 ^(a)
NORDIL	Diltiazem vs bloqueador -adrenérgico o diuréticos	Subgrupo	-1 ^(a)	-7 ^(a)	No reportada
INSIGHT	Nifedipino GITS vs coamilofide	Subgrupo	1	0,75	No reportada
STOP-2	Bloqueador del canal de calcio vs diuréticos o bloqueador -adrenérgico Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueador -adrenérgico Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina vs bloqueador del canal de calcio	Subgrupo	9	21	No reportada
			15	12	No reportada
			6 ^(b)	-14 ^(a)	No reportada
IDNT	Irbesartan vs placebo Amlodipino vs placebo Irbesartan vs amlodipino	Primario	9	8	20 ^(c)
			12	12	-1 ^(c)
			-3 ^(a)	-4 ^(a)	23 ^(c)
LIFE	Losartan vs atenolol	Secundario	24	0,61	Riesgo de microalbuminuria menor en el grupo losartan, (P=0,002)
ALLHAT	Lisinopril vs clortalidona Amlodipino vs clortalidona	Secundario	-8 ^(a)	-2 ^(a)	No reportada
			-6 ^(a)	4	No reportada

(a) No significativo

(b) El riesgo de infarto miocárdico en el grupo de tratamiento con un IECA fue 0,51 (intervalo de confianza al 95%, 0,28-0,92) comparado con el grupo de tratamiento con bloqueador del canal de calcio

(c) End point microvascular compuesto, duplicando la concentración de creatinina sérica en suero mas el desarrollo de enfermedad renal en estadio final iguala la mortalidad por cualquier causa; cuando se evalúa individualmente, sólo duplicando la concentración de creatinina en suero fue significativamente menor con irbesartan comparado ya sea con placebo o con amlodipino.

Tomado de la "ACE Diabetes Mellitus Guidelines", *Endocrine Practice* 2007; 13 (Suppl 1).

RECOMENDACIÓN PARA LA MEDICIÓN ESTÁNDAR DE LA PRESIÓN ARTERIAL

- Los equipos de medición de presión arterial (esfingomanómetros), incluyendo los que tienen las personas en la casa, ya sean estos de mercurio, aneroides o electrónicos, deben ser regularmente inspeccionados y calibrados.
- Quienes operen los esfingomanómetros deben ser entrenados, y regularmente re-entrenados, en la técnica estandarizada de la medición de la presión arterial.
- El individuo no puede consumir bebidas que contengan cafeína, ni hacer ejercicio ni fumar por al menos 30 minutos antes de la medición de la presión.
- Previo a la medición, el individuo debe estar en reposo por al menos 5 minutos, preferiblemente sentado en una silla y no en la camilla de examen, con los pies en el piso y el brazo soportado sobre una mesa para que el brazalete quede al mismo nivel del corazón.
- Debe utilizarse un brazalete de tamaño apropiado al individuo en donde la vejiga inflable cubra al menos 80% de la circunferencia del brazo.
- Para determinaciones manuales, el brazalete debe inflarse 20 a 30 mmHg por encima del nivel en que se oblitera la arteria radial (se deja de sentir el pulso radial) y desinflarlo lentamente a una tasa de 2 mmHg por segundo.
- La presión arterial sistólica es el punto en el que se escucha el primero de dos o más sonidos de Korotkoff (inicio de la fase 1) y la presión arterial diastólica es el punto en que desaparecen los sonidos de Korotkoff (inicio de la fase 5). No se deben hacer aproximaciones.
- Se deben realizar al menos dos determinaciones y registrarse el promedio de las mismas.
- Periódicamente debe medirse la presión arterial mientras el individuo está en posición de pie (debe estar de pie por al menos 2 minutos), especialmente en aquellos en riesgo de hipotensión arterial, previo al inicio o a la adición de otro medicamento antihipertensivo, y en aquellos quienes reportan síntomas consistentes con baja de la presión arterial al ponerse de pie.

MANEJO DE DISLIPIDEMIAS EN PACIENTE DIABÉTICO

Un número de estudios han mostrado que el grado de disminución del LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) con estatinas y los efectos beneficiosos de disminuir el LDL-C se aplican de igual manera en pacientes con o sin diabetes. Estudios clínicos grandes publicados recientemente han demostrado los beneficios de la terapia con estatinas tanto en prevención primaria como en prevención secundaria de la enfermedad vascular. Los análisis por subgrupos de estos estudios han mostrado beneficios similares en los sujetos participantes con diabetes. Mientras el tratamiento con estatinas ha mostrado la misma reducción del riesgo relativo en todos los grupos, el beneficio absoluto depende del riesgo absoluto, el cual está incrementado en el paciente diabético. Los análisis de subgrupos de los ensayos clínicos de estatinas también han mostrado beneficios similares al disminuir LDL-C, independientemente del nivel basal de LDL-C. Entonces, el uso de estatinas debe ser considerado en todo diabético en riesgo elevado de un evento vascular.

En el pequeño grupo de pacientes diabéticos de bajo riesgo (aquellos con diabetes de reciente inicio, jóvenes, sin enfermedad vascular conocida, sin otros factores de riesgo ni complicaciones de diabetes), la reducción relativa en el riesgo de enfermedad cardiovascular con estatinas es probable que sea semejante a los de alto riesgo de enfermedad cardiovascular, pero el beneficio absoluto de la terapia con estatinas se predice como pequeño. Sin embargo, el riesgo global de tales individuos se incrementará al envejecer y también se incrementará en presencia de factores de riesgo adicionales para enfermedades cardiovasculares (ECV).

Los resultados del *Heart Protection Study* (HPS) proveen información de la importancia de disminuir el LDL-C. En este estudio de más de 20.000 sujetos, un beneficio similar en términos de riesgo relativo fue observado en sujetos con un basal de LDL-C > 3,5 mmol/L, 3,0 a 3,5 mmol/L y < 3,0 mmol/L. Todos los sujetos randomizados fueron incluidos en este análisis. En la cohorte con diabetes (n=5963, incluyendo 615 pacientes con DM1), el tratamiento con simvastatina diario resultó en un 27% de reducción de los eventos cardiovasculares y en un 25% de reducción en stroke, relativo al tratamiento con placebo. La reducción del riesgo fue semejante en las cohortes con y sin diabetes. El beneficio del tratamiento fue independiente de los niveles iniciales de HDL-C (*high-density lipoprotein cholesterol*) y LDL-C, sexo, enfermedad vascular, tipo de diabetes y hemoglobina glicosilada. Estos resultados confirman que sea cual sea el nivel de LDL-C, disminuirlo con el uso de una estatina es beneficioso. Sin embargo, el estudio HPS no demostró del efecto de llevar el LDL-C a algún nivel objetivo. En un análisis *pos-hoc* de la muestra total del estudio, los investigadores encontraron una similar reducción de los eventos en individuos con un nivel basal de LDL-C < 2,6 mmol/L (100 mg/dl), pero este análisis no se realizó en el sub grupo de de pacientes con diabetes que tuvieron un nivel basal de LDL-C < 2,6 mmol/L debido a muestra insuficiente para alcanzar un poder significativo.

El *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) es el primer ensayo de estatinas realizado exclusivamente en pacientes con diabetes tipo 2 sin enfermedad cardiovascular conocida. El LDL-C basal medio fue 3,1 mmol/L y todos los pacientes tuvieron al menos un factor adicional de riesgo cardiovascular (adicional a diabetes). CARDS demostró que el tratamiento con atorvastatina 10 mg/día fue seguro y altamente eficaz en reducir el riesgo de un primer evento cardiovascular, incluyendo stroke. El tratamiento resultó en una media de LDL-C de 2,0 mmol/L y fue asociado con un 37% de reducción del riesgo para ECV y una reducción de 48% del riesgo de stroke. El estudio provee importante nueva evidencia que sustenta el valor de tratar aun el LDL-C llamado “normal” en pacientes diabéticos sin enfermedad vascular conocida. Los pacientes del estudio CARDS tuvieron por lo menos un factor de riesgo adicional, un perfil que puede ser aplicado en 70% a 80% de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Análisis de los datos americanos del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), indican que 82% de los diabéticos sin evidencia clínica de enfermedad arterial coronaria tienen por lo menos un criterio de riesgo cardiovascular de entrada a CARDS. Los autores de CARDS concluyen que los datos “retan al uso de un nivel particular de LDL-C como el único árbitro para decidir qué pacientes con diabetes tipo 2 deben recibir tratamiento con estatinas. El riesgo absoluto, determinado por otros factores en adición al LDL-C, deben orientar al nivel objetivo”. Además, los autores cuestionan si algún paciente con diabetes mellitus 2 puede ser considerado en un grado de riesgo suficientemente bajo para no emplear el tratamiento con estatinas. Un reciente subanálisis publicado del *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA), reveló beneficios similares del uso de 10 mg de atorvastatina vs placebo en pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión y al menos tres factores de riesgo adicionales.

En el subgrupo de diabéticos (n=1051) del estudio *Treating to New Targets* (TNT), conducido en pacientes con *coronary heart disease* (CHD) estable, aquellos pacientes tratados con atorvastatina 80 mg diarios que llegaron a una media grupal de LDL-C de 2,0 mmol/L, tuvieron un 25% menos de eventos cardiovasculares mayores que aquellos tratados con 10 mg de atorvastatina que llegaron a una media de LDL-C de 2,5 mmol/L (p=0,026). La terapia intensiva con atorvastatina 80 mg vs la terapia con 10 mg, también redujo la tasa de todos los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Notablemente, una tasa incrementada de eventos para todos los outcomes de eficacia primarios y secundarios fue observada en el subgrupo de diabetes comparada con la población total de estudio, reforzando la evidencia de que los sujetos diabéticos con CHD tienen un riesgo extremadamente alto de presentar un evento cardiovascular subsecuente.

Un metaanálisis reciente de más de 90.000 pacientes tratados con estatinas indica que por cada 1,0 mmol/L de reducción de LDL-C, hubo aproximadamente una reducción de 20% en eventos cardiovasculares, independientemente del nivel basal de LDL-C. Las reducciones proporcionales fueron semejantes en todos los subgrupos, incluyendo aquellos con diabetes sin enfermedad vascular pre-existente. A pesar de la relación lineal entre la reducción proporcional del riesgo cardiovascular y la reducción del LDL-C podría sugerir que no hay un límite específico de LDL-C, o un nivel de LDL-C objetivo (como el autor sugiere), la evidencia clínica resumizada arriba podría sugerir un nivel objetivo de LDL-C < 2,0 mmol/L como el límite más apropiado para pacientes con alto riesgo. Este objetivo se puede lograr con el uso de una estatina sola, o una estatina en combinación

con un segundo agente, tal como un inhibidor de la absorción del colesterol. Para pacientes con un LDL-C entre 2,0 mmol/L a 2,5 mmol/L en tratamiento, el médico debe usar su juicio clínico para decidir si es requerida una reducción adicional del nivel de LDL-C.

El exceso de triglicéridos por encima de 400 mg/dl (4,5 mmol/L) puede agudizar problemas metabólicos como lipotoxicidad de la célula beta, resistencia a la insulina y puede ser causa de pancreatitis aguda, especialmente si superan los 1000 mg/dl (11,3 mmol/L). Niveles de triglicéridos entre 150 y 400 mg/dl también se consideran elevados. A partir de un nivel de triglicéridos de 150 mg/dl (1,7 mmol/L) ya se observa un predominio de partículas de LDL pequeñas y densas que son consideradas particularmente aterogénicas. También se observa una mayor permanencia en circulación de quilomicrones y sus remanentes (lipemia postprandial) y de partículas de densidad intermedia (IDL) que son aterogénicas y que dan lugar al exceso del colesterol no-HDL. Así mismo, la elevación de los triglicéridos se correlaciona directamente con una disminución de los niveles de cHDL. Por lo tanto, es recomendable tratar de mantener un nivel de triglicéridos menor de 150 mg/dl (1,7 mmol/L), al menos con cambios terapéuticos en el estilo de vida (CTEV). El beneficio de tratarlos farmacológicamente no ha sido demostrado mediante ensayos clínicos aleatorizados. Los que se han publicado hasta la fecha utilizando fibratos en personas sin enfermedad coronaria (incluyendo personas con DM) no han logrado demostrar reducción de la incidencia de eventos coronarios en forma clínicamente significativa, aunque los análisis de subgrupos sugieren que personas con triglicéridos por encima de 200 mg/dl (2,3 mmol/L) y cHDL bajo se benefician con el uso de esta clase de hipolipemiantes (evidencia nivel 2 y 3, FIELD, BIP). La decisión de utilizarlos debe tener en cuenta el riesgo de eventos adversos cuando se combinan con estatinas, especialmente en el caso del gemfibrozil, cuya combinación con cerivastatina fue responsable de la mayoría de los casos de eventos adversos severos que condujeron a la discontinuación de esta estatina.

Un ensayo clínico aleatorizado en personas con enfermedad coronaria (incluyendo personas con DM) y con cLDL inferior a 140 mg/dl (3,6 mmol/L), pero con cHDL bajo (menor de 40 mg/dl), demostró que un fibrato (gemfibrozil) es efectivo para reducir la incidencia de eventos coronarios, especialmente en aquellos sujetos que adicionalmente tenían triglicéridos altos y obesidad (evidencia nivel 2, VA-HIT).

El ezetimibe potencia el efecto hipocolesterolemia de las estatinas, pero aún no existen estudios de enfermedad coronaria crónica (ECC) que demuestren que la combinación sea efectiva para reducir eventos cardiovasculares en personas con DM. La colestiramina y el colestipol reducen el cLDL y pueden considerarse como una alternativa en personas que no toleran las estatinas, pero no existen ECC que demuestren que su utilización en monoterapia o en combinación con estatinas sea efectiva para reducir eventos cardiovasculares en personas con DM. Debe tenerse precaución en personas con hipertrigliceridemia, pues eleva los niveles de triglicéridos. El policosanol tiene un efecto hipocolesterolemia modesto, pero no existen ECC que demuestren su efectividad para reducir eventos cardiovasculares. La niacina eleva el cHDL y también baja modestamente los niveles de triglicéridos y del cLDL, pero aún no existen ECC que demuestren su efectividad para reducir eventos cardiovasculares. Debe tenerse precaución al utilizarla en dosis altas por los efectos secundarios que produce como hepatotoxicidad, flushing

e incremento en la glucemia. Estos últimos parecen ser menos frecuentes cuando se utiliza la forma de acción prolongada. Los ácidos grasos omega 3 en dosis altas (3 gramos) reducen triglicéridos y tienen efecto antiarrítmico, pero aún no existen ECC que demuestren su efectividad para reducir eventos CV en personas con diabetes. Un meta-análisis reciente demostró su efectividad para reducir eventos CV en personas sin diabetes (evidencia nivel 1).

Recomendaciones

1. La meta general señalada para todo paciente diabético es alcanzar un LDL-C menor a 100 mg/dl, HDL-C > 40 mg/dl en varones, > 50 mg/dl en mujeres; triglicéridos < 150 mg/dl (recomendación A).
2. En pacientes diabéticos con enfermedad coronaria se recomienda un LDL-C objetivo < 70 mg/dl (recomendación A).
3. En pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo (fase aguda), se recomienda un LDL-C en fase aguda < 70 mg/dl (recomendación B).
4. Las modificaciones del estilo de vida son esenciales (recomendación D).
5. Valores de triglicéridos > 400 mg/dl (4,5 mmol/L) deben ser tratados con fibratos independientemente del tratamiento con estatinas, al menos de forma transitoria (recomendación D). En caso de intolerancia o contraindicación se puede emplear niacina de acción prolongada (recomendación D).
6. El uso de fibratos en combinación con estatinas incrementa el riesgo de rabdomiólisis, por lo que su empleo debe ser con cautela (recomendación C).
7. En pacientes diabéticos con enfermedad vascular periférica, o enfermedad vascular cerebral, se recomienda alcanzar un LDL-C < 100 mg/dl (recomendación C).
8. Las estatinas son el tratamiento de elección (recomendación A).
9. La combinación de terapias hipolipemiantes está indicada en los pacientes que no llegan a las metas de control deseadas (recomendación C).
10. El ezetimibe se puede utilizar en combinación con estatinas, para alcanzar metas más bajas de LDL-C con menor dosis de estatinas (recomendación D).
11. La colestiramina se puede usar cuando hay intolerancia persistente a las estatinas (recomendación D).
12. La niacina puede ser empleada como tratamiento adyuvante para elevar los niveles de HDL-C (recomendación D).
13. Los ácidos grasos omega-3 en dosis altas de 3 gramos o más pueden emplearse para disminuir triglicéridos (recomendación D).

Tabla 14.1. Principales estudios clínicos que usan estatinas en pacientes con diabetes mellitus.

Estudio	Medicación (Dosis)	LDL-C basal promedio, mg/dl	Nº de sujetos	Resultados (Reducción del riesgo relativo)
4S	Simvastatina (10-40 mg una vez al día vía oral)	186	202	Mortalidad total (43%) Evento de enfermedad coronaria mayor (55%)
CARE	Pravastatina (40 mg una vez al día vía oral)	136	586	Evento de enfermedad coronaria mayor (13%) End point ampliado (25%)
HPS	Simvastatina (40 mg una vez al día vía oral)	124	5963	Evento de enfermedad coronaria mayor (27%) Cualquier evento cardiovascular mayor (22%)
CARDS	Atorvastatina (10 mg una vez al día vía oral)	117	2838	Evento de enfermedad coronaria aguda (36%) Cualquier evento cardiovascular mayor (48%)
ASCOT-LLA	Atorvastatina (10 mg una vez al día vía oral)	128	2532	Evento de enfermedad coronaria mayor (16%) Eventos y procedimientos cardiovasculares totales (23%)
PROVE-IT	Pravastatina (40 mg una vez al día vía oral) vs atorvastatina (80 mg una vez al día vía oral)	-	4162 (sujetos diabéticos y no diabéticos)	End point primario: muerte por cualquier causa, infarto miocárdico, angina inestable documentada que requiere rehospitalización, revascularización (desarrollada al menos 30 días luego de la randomización), y ACV (16%) End-point secundario: muerte debida a enfermedad coronaria, infarto miocárdico, revascularización (25%)
TNT	Atorvastatina (10 mg una vez al día por la boca vs 80 mg una vez al día vía oral)	< 130	10001 (sujetos diabéticos y no diabéticos)	Primer evento cardiovascular mayor, definido como muerte por enfermedad coronaria, infarto miocárdico no fatal no relacionado con un procedimiento, resucitación luego de ataque cardiaco, o ACV fatal o no fatal (22%, sujetos diabéticos y no diabéticos)
IDEAL	Atorvastatina (80 mg una vez al día por la boca) vs simvastatina (20 mg una vez al día vía oral)	121	1069 sujetos diabéticos (888 en total)	Muerte coronaria, infarto miocárdico agudo, ataque cardiaco con resucitación (11%, sujetos diabéticos y no diabéticos)
REVERSAL	Atorvastatina (80 mg una vez al día por la boca) vs pravastatina (30 mg una vez al día vía oral)	150	654 (sujetos diabéticos y no diabéticos)	Pacientes tratados intensivamente que no tuvieron cambio en el ateroma, aunque los pacientes moderadamente tratados mostraron progresión
ASTEROID	Rosuvastatina (40 mg una vez al día vía oral)	130	28 sujetos diabéticos (191 en total)	Regresión de aterosclerosis coronaria determinada por ultrasonido intravascular (6,8%, de reducción de la mediana)

Tomado de la "ACE Diabetes Mellitus Guidelines", *Endocrine Practice* 2007; 13 (Suppl 1).

DIABETES Y ENFERMEDAD CORONARIA

Todas las personas con DM tienen un riesgo aumentado de enfermedad coronaria al compararlas con personas sin DM. Un hombre con diabetes tiene el doble de riesgo de enfermedad coronaria y si es mujer, puede llegar a tener un riesgo hasta cinco veces más alto. Además, la supervivencia después de un evento coronario se reduce significativamente en las personas con diabetes.

La enfermedad coronaria en estos pacientes suele ser prematura, adelantándose hasta en 10 años. En un estudio de cohorte en Finlandia, este riesgo fue equivalente al de personas con enfermedad coronaria pero sin diabetes. Sin embargo, éste no ha sido consistente en todas las cohortes y parece depender de las características de la población estudiada, incluyendo el tiempo de evolución de la diabetes y el grado de control de la misma. Cuando se calcula el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años por medio de modelos predictivos como el *UKPDS Risk Engine*, éste varía entre un 2% en por ejemplo una mujer de 35 años con DM2 de un año de evolución, HbA1c de 7% y sin ningún otro factor de riesgo, hasta más del 80% en por ejemplo un hombre de 70 años con DM2 de 15 años de evolución, HbA1c de 12% y múltiples factores de riesgo.

Algunos de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular como el síndrome metabólico, la hipertensión y la dislipidemia son más frecuentes y a un mismo grado de severidad producen mayor riesgo de eventos cardiovasculares en la persona con diabetes (evidencia nivel 1). Sin embargo, hasta un 50% del riesgo cardiovascular puede ser atribuible a la diabetes como tal, probablemente a causa de factores como la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la microalbuminuria y la disfunción endotelial. Ensayos clínicos aleatorizados como el del Steno han demostrado que con el manejo integral e intensivo de todos los factores de riesgo buscando alcanzar metas estrictas se obtiene la mayor reducción del riesgo coronario (evidencia nivel 1).

Dos estudios han demostrado que la aspirina también es cardioprotectora en personas con diabetes, sin que la acción antiagregante afecte el riesgo de hemorragia en los casos de retinopatía diabética. Las dosis recomendadas son similares a las de personas sin diabetes (evidencia nivel 1, *Physicians Health Study* y ETDRS). Por el momento la evidencia sustenta su uso en personas con diabetes y con enfermedad coronaria o con riesgo coronario alto. Hay un ensayo clínico aleatorizado en curso para demostrar su utilidad en prevención primaria de personas con diabetes (Ascend).

Un ensayo clínico aleatorizado demostró que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son cardioprotectores en las personas mayores de 55 años con diabetes y otro factor de riesgo (evidencia nivel 1, HOPE). El efecto fue independiente de la reducción de la presión arterial.

Los antioxidantes fueron utilizados en el ensayo del Steno como parte del tratamiento intensivo, pero otros ensayos no han logrado demostrar que tengan un efecto cardioprotector independiente cuando se administran en presentación farmacéutica. La dieta rica en antioxidantes sí se considera cardioprotectora.

Los síntomas del síndrome anginoso, incluyendo el infarto agudo del miocardio, pueden estar atenuados, ausentes o presentarse en forma atípica en las personas con DM. Entre las manifestaciones atípicas más frecuentes están la disnea (dificultad para respirar o la sensación de falta de aire), o la fatiga severa con el ejercicio y la muerte súbita. El electrocardiograma de reposo tiene un valor predictivo negativo muy pobre, pero debe incluirse en la evaluación inicial y anual de toda persona con diabetes mayor de 30 años, y la presencia de signos posibles o probables de enfermedad coronaria debe ser confirmada con una prueba de esfuerzo.

Después de un evento coronario, las personas con DM tienen mayor morbimortalidad a corto y largo plazo. Entre las explicaciones que hay para esto se destacan la mayor incidencia de falla cardíaca y mayor frecuencia de preinfarto, de extensión del infarto y de isquemia recurrente. La mortalidad es 1,5 a 2 veces más frecuente en personas con DM vs no DM.

Las anormalidades bioquímicas asociadas a la deficiencia relativa o absoluta de insulina pueden ser dañinas durante la fase aguda de un infarto de miocardio. Aún en pacientes sin el diagnóstico previo de diabetes mellitus la hiperglicemia a la admisión de un infarto de miocardio agudo está asociada con una alta mortalidad. Estudios que han examinado la terapia de infusión Glucosa Insulina Potasio (GIK) en pacientes que presentan un infarto de miocardio agudo, independientemente de la glicemia a la admisión, brindan resultados variables, y su uso rutinario aún es controversial.

El estudio *Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion* (DIGAMI), compara el uso de la terapia convencional vs la infusión de insulina-glucosa para mantener un nivel de glucosa sérica entre 7,0 a 10 mmol/L (84 a 180 mg/dl), seguido por dosis múltiples de insulina subcutánea (insulinoterapia intensiva). La insulinoterapia intensiva resultó en una disminución de cerca del 30% en la mortalidad a largo plazo cercana a 3,4 años. Una vida fue salvada por cada 9 pacientes tratados con insulinoterapia intensiva. Se observó un beneficio particular en los pacientes que tuvieron pocos factores de riesgo y en aquellos que no estuvieron usando insulina previamente a la randomización.

Sin embargo, en el estudio DIGAMI 2 no se pudo demostrar que este efecto fuera debido a la infusión inicial de insulina y pareciera atribuirse principalmente el control estricto y sostenido de la glucemia. Aún así, algunos estudios de pacientes en estado crítico han demostrado que la infusión de insulina y dextrosa es muy efectiva para lograr euglicemia.

Dada la magnitud del beneficio visto en el estudio DIGAMI y el conocimiento que la diabetes es un predictor de mortalidad después de un síndrome coronario agudo, el uso de una infusión de insulina para un mayor control de glucemia en la etapa aguda del infarto de miocardio puede ser beneficiosa para todos los pacientes diabéticos que presenten un infarto de miocardio agudo.

El uso de biguanidas no es recomendable en el paciente con un evento coronario agudo, porque el riesgo de acidosis láctica aumenta. Las tiazolidinedionas también deben evitarse por la posibilidad de edema, especialmente en mujeres, y el riesgo de empeorar la falla cardíaca en caso de que se presente en el post-infarto. Existe evidencia experimental que favorece el uso de sulfonilureas que tienen poca afinidad por el receptor miocárdico, especialmente en pacientes que requieren tener intacta su capacidad de reacondicionamiento isquémico, pero aún no se ha probado su efectividad para reducir eventos clínicamente significativos.

Recomendaciones

1. Todo diabético que presente síntomas típicos o atípicos de angina o signos posibles o probables de enfermedad coronaria debe de ser investigado para enfermedad coronaria, preferiblemente con una prueba de esfuerzo (recomendación A).
2. Todo diabético mayor de 40 años, con uno o más factores de riesgo para enfermedad coronaria (incluyendo microalbuminuria, nefropatía clínica, enfermedad vascular periférica y neuropatía autonómica), debe ser evaluada con una prueba de esfuerzo (recomendación B), y ésta debe ser repetida cada dos a cinco años según el caso (recomendación C).
3. Toda persona con diabetes y enfermedad coronaria debe realizar cambios en el estilo de vida que incluyan una nutrición adecuada, reducción de peso, una actividad física adecuada, racionalización del consumo de alcohol y abolición del tabaquismo (recomendación D).
4. Todo diabético con enfermedad coronaria o algún factor de riesgo cardiovascular adicional debe usar aspirina en una dosis entre 75 a 150 mg/día (recomendación A).
5. Todo diabético con enfermedad coronaria debe recibir una estatina (recomendación A).
6. Todo diabético que haya tenido un infarto de miocardio debe recibir un beta bloqueador mientras no tenga contraindicación (recomendación B).
7. Todo diabético infartado debe recibir un IECA, especialmente en las primeras 24 horas del evento agudo (recomendación A).
8. Toda persona con diabetes durante las primeras doce horas de un infarto del miocardio debe recibir un trombolítico en tanto no exista contraindicación para ello (recomendación B).
9. En toda persona con diabetes que cursa con un infarto agudo del miocardio debe evitarse la metformina y las tiazolidinedionas (recomendación B).
10. Todo paciente con infarto de miocardio agudo, independientemente de tener o no el diagnóstico previo de diabetes mellitus, debe tener evaluados sus niveles de glicemia a la admisión (recomendación D), y debe recibir una infusión de insulina para mantener sus niveles de glicemia lo más cercano posible al rango normal por lo menos las primeras 24 horas, seguido de dosis múltiples de insulina subcutánea por al menos 3 meses (recomendación A). Debe desarrollarse un protocolo de manejo adecuado y el staff entrenado para asegurar la implementación efectiva de esta terapia y minimizar la posibilidad de hipoglucemia (recomendación D).
11. Toda persona con diabetes y enfermedad coronaria en el post-infarto debe participar de un programa de rehabilitación cardíaca.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL ¹

La disfunción eréctil (DE) es la incapacidad persistente de conseguir y mantener una erección suficiente que permita una relación sexual satisfactoria. Se trata de un problema benigno relacionado con los aspectos físicos y psicológicos de la salud que tiene un impacto significativo en la calidad de vida de las personas afectadas y de su familia.

La prevalencia de la DE ha sido investigada con metodologías diferentes. El estudio MMAS (Estudio de envejecimiento masculino de Massachusetts o *The Massachusetts Male Aging Study*), informa de la presencia de DE entre un 44% y 52% de los varones de 40 a 70 años. De ellos el 17,2% presentan DE de grado mínimo, el 25,2% de grado moderado y una DE completa el 9,6%. En el estudio EDEM (Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina), realizado en España, se ha visto que el 12% de los hombres de 25 a 70 años presentan disfunción eréctil.

La disponibilidad de nuevos fármacos seguros y cómodos para el tratamiento de la DE, y el interés por el problema ha potenciado el aumento de consultas por este motivo.

Hay numerosas factores que pueden alterar los mecanismos fisiológicos implicados en la erección. El 80% de los casos de DE es por causa orgánica y el 20% restante por causa psicológica; hay muchos casos de etiología mixta: orgánica y psicógena. En los varones mayores de 50 años la causa más frecuente es la enfermedad vascular (60-80%). Otras causas de disfunción eréctil de origen orgánico están relacionadas con problemas neurológicos (10-20%), hormonales (5-10%), alteraciones del pene o por el consumo de fármacos (25%) (Tabla 16.1).

¿CÓMO ORIENTAMOS EL DIAGNÓSTICO?

En la visita inicial es importante realizar una entrevista clínica completa que incluya datos clínicos, psicológicos y de historia sexual. Es imprescindible conocer el grado de armonía en las relaciones de pareja, la situación emocional, la forma de aparición y la duración del problema, así como las posibles consultas y tratamientos realizados previamente. Es necesario investigar sobre la calidad de las erecciones, tanto de las relacionadas con la actividad sexual como las erecciones matutinas, en términos de rigidez y duración. Esta información unida a los otros datos de la historia clínica nos permiten orientar la etiología de la DE hacia causas orgánicas o psicológicas.

¹ El tema de la disfunción eréctil no está incluido en la Guía Latinoamericana ALAD para la detección, control y tratamiento de la DM2. Debido a su importancia, hemos incorporado el texto "Disfunción eréctil" preparado por los Drs. Cristina Viana Zulaica y Venancio Chantada Abal para Guías Clínicas 2006; 6 (3) y disponible en <http://www.fisterra.com/guias2/derecetil.asp#biblio#biblio1>

La presentación de una DE de manera brusca en un varón joven que tiene erecciones matutinas orienta a una causa psicogénica, lo mismo que si se asocia a situaciones emocionalmente intensas y existen antecedentes de episodios previos de disfunción con resolución espontánea. La DE debida a un problema arterial se presenta en varones mayores de una manera gradual, con antecedentes de enfermedad crónica o de uso de fármacos. La DE de causa vascular venosa se caracteriza por la dificultad para mantener la erección del pene una vez establecida. En la DE de origen hormonal se pierde el interés sexual. Puede ocurrir que la DE sea la forma de presentación de una enfermedad cardiovascular o de diabetes.

Hay que distinguir la DE de otras alteraciones sexuales como la eyaculación precoz, la eyaculación retrasada o inhibida y la pérdida de la libido.

Existen cuestionarios estandarizados sobre la disfunción eréctil como:

- **IIEF** *Internation Index of Erectile Function* [Índice internacional de la función eréctil].
- **SHIM** *Sexual Health Inventory for Men* [Cuestionario sobre salud sexual masculina].
- **EDITS** *Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction* [Cuestionario de satisfacción del tratamiento de la disfunción eréctil].

El IIEF tiene una sensibilidad y una especificidad adecuadas. Ha sido traducido y validado al español. Se compone de 15 preguntas que evalúan cinco aspectos en las cuatro últimas semanas: función eréctil, función orgásmica, deseo sexual, satisfacción coital y satisfacción general, es útil para detectar las áreas de dificultad y conocer el grado de severidad. La puntuación máxima del apartado de función eréctil integrado por 10 preguntas, es de 30. Entre 6 y 10 puntos se considera DE grave, entre 11 y 16 moderada, entre 17 y 25 leve y si obtiene entre 26 y 30 no existe DE.

El SHIM es una versión abreviada del IIEF del que se han seleccionado 5 preguntas, explora los últimos seis meses, es útil como herramienta de cribado para detectar DE en grupos de riesgo (sensibilidad = 0,98; especificidad = 0,88). Se considera DE cuando la puntuación es igual o inferior a 21.

El examen físico incluye datos de los sistemas vascular (TA, pulsos periféricos, soplos inguinales), neurológico (reflejos anal, cremastérico y bulbocavernoso) y endocrino (ginecomastia), al mismo tiempo que se explora al aparato genital para descartar la presencia de problemas en el pene como la enfermedad de Peyronie o la alteración del tamaño de los testículos.

Las pruebas de laboratorio se orientan a la sospecha clínica, es recomendable medir la glucemia, la HbA1c, el colesterol, la función renal y la TSH. Existe la recomendación de realizar determinaciones de testosterona y prolactina aunque no hay acuerdo sobre la necesidad de hacerlo de manera rutinaria. Es razonable solicitar niveles de testosterona en los pacientes con alteración de los caracteres sexuales secundario o en un varón mayor de 50 años que presenta DE y pérdida de la libido, si la testosterona está disminuida se solicitará la determinación de prolactina.

Hay una serie de pruebas complementarias que no forman parte de la evaluación básica, que pueden ser solicitadas para completar el estudio de casos seleccionados: registro nocturno de la tumescencia del pene, inyección intracavernosa de alprostadilo, eco-doppler y arteriografía pudenda selectiva combinada con la inyección intracavernosa de sustancias vasoactivas.

Tabla 16.1. Factores que pueden alterar los mecanismos fisiológicos implicados en la erección.

Causa	Ejemplo
Edad	
Psicológica	Depresión, ansiedad, tensión psíquica.
Enfermedad crónica	Diabetes mellitus, HTA, EPOC, hipercolesterolemia, insuficiencia renal, enfermedad hepática.
Neurológica	Enfermedad cerebral, lesión medular, enfermedad espinal, lesión del nervio pudendo
Hormonal	Hipogonadismo, hiperprolactinemia, hiper o hipotiroidismo, enfermedad de Cushing, enfermedad de Addison.
Vascular	Arteriosclerosis, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, insuficiencia venosa, alteraciones cavernosas.
Fármacos	Antihipertensivos, antidepresivos, estrógenos, antiandrógenos, narcóticos, ansiolíticos, neurolépticos, diuréticos, antagonistas H2, anticonvulsivantes, clonidina, guanetidina, metildopa, ketoconazol, clofibrato.
Otras	Consumo de marihuana, heroína y cocaína, abuso de alcohol y tabaco. Traumatismo o cirugía pélvica. Alteraciones en el pene.

Tomado de Viana Zulaica y Chantada Abal (2006).

DISFUNCIÓN ERÉCTIL Y CARDIOPATÍA

En la evaluación de los pacientes con cardiopatía que consultan por disfunción eréctil es preciso conocer el riesgo que supone la actividad sexual y el uso de fármacos destinados a mejorar la respuesta eréctil. Las recomendaciones sobre el manejo de la DE son objeto de revisión frecuente en la medida en la que se conocen cada vez mejor las propiedades farmacológicas de estos medicamentos y sus efectos sobre la actividad muscular cardíaca y la seguridad cardiovascular global. A continuación se resumen los criterios de clasificación de riesgo y las recomendaciones de manejo de cada uno de los grupos recogidas en el último documento de consenso.

Riesgo bajo:

- Asintomático desde el punto de vista cardiovascular.
- Menos de tres factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria (excluido género).
- Angina estable.
- Infarto de miocardio antiguo no complicado.

- Clase I NYHA (New York Health Association).
- Revascularización coronaria con éxito.
- HTA bien controlada.
- Enfermedad valvular leve.

Este grupo de pacientes son de bajo riesgo y no necesitan una evaluación especial antes de iniciar o reanudar la actividad sexual o utilizar fármacos con este fin.

Riesgo intermedio o indeterminado:

- Más de tres factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria (excluido género).
- Angina estable moderada.
- Infarto de miocardio reciente (> 2 y < 6 semanas).
- Clase II NYHA.
- Secuelas no cardíacas de enfermedad arterioesclerótica (como Ictus o enfermedad vascular periférica).
- HTA controlada de manera irregular.
- Enfermedad valvular leve moderada.

En estos pacientes no se conoce bien el grado de riesgo y es necesario realizar estudios para clasificarlos en el grupo de riesgo bajo o riesgo alto. Puede ser necesario consultar con cardiología antes de iniciar o reanudar la actividad sexual.

Riesgo alto:

- Arritmia de alto riesgo.
- Angina inestable o refractaria.
- Infarto de miocardio reciente (menos de dos semanas).
- Clase III/IV de la NYHA.
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva u otras miocardiopatías.
- HTA mal controlada.
- Enfermedad valvular moderada/severa.

Los pacientes en este grupo se encuentran, en general, muy sintomáticos, la actividad sexual supone un riesgo. Es necesario que sean evaluados y tratados por el cardiólogo, no es recomendable la actividad sexual hasta conseguir la estabilidad desde el punto de vista cardiológico.

¿CUÁNDO DERIVAR A SEGUNDO NIVEL?

- Patología urológica que lo requiera o duda diagnóstica.
- Patología endocrinológica. Hipogonadismo.
- Pacientes a los que es preciso realizar estudio vascular o neurológico.
- Patología psiquiátrica que precise tratamiento en segundo nivel.
- Cardiopatía de moderado y alto riesgo para la actividad sexual.
- Cuando el paciente o su médico desean realizar estudios adicionales.
- Fallo de tratamiento de primera línea.

¿CÓMO SE TRATA?

El tratamiento ha de estar dirigido a la etiología de la DE siempre que sea posible y no sólo al tratamiento de los síntomas. Si la causa de DE se atribuye a enfermedad orgánica crónica buscaremos un buen control de la enfermedad además de insistir en la modificación de factores de riesgo. En algunos casos la modificación de estilos de vida, los cambios en el uso de determinados fármacos o el abandono del consumo de sustancias puede suponer la solución de la DE, la actuación sobre factores de riesgo se puede realizar de manera previa o al mismo tiempo que se usan fármacos destinados a tratar la DE.

La disponibilidad de fármacos que tratan con éxito la DE no quiere decir que exista un tratamiento curativo. Sin embargo sí que podemos hablar de posible curación cuando la DE se debe a causa psicógena, cuando está ocasionada por lesiones traumáticas arteriales en varones jóvenes y en algunos casos de etiología endocrinológica.

La deficiencia de testosterona puede estar ocasionada por insuficiencia testicular o por insuficiencia hipotálamo/hipofisaria, es conveniente que sea estudiada en el segundo nivel. En los casos en los que se han excluido otras causas endocrinológicas de insuficiencia testicular se puede recurrir a tratamiento sustitutivo con testosterona, su uso está contraindicado en pacientes con historia de cáncer de próstata o con síntomas de prostatismo, la prescripción de andrógenos debe ir acompañada de seguimiento para detectar precozmente la aparición de problemas de próstata o hígado. El tratamiento con testosterona puede mejorar la respuesta eréctil al provocar dilatación arterial de los cuerpos cavernosos pero no es efectivo en todos los casos.

Los pacientes jóvenes con DE y antecedentes de **traumatismo perineal o pélvico** se pueden beneficiar del tratamiento con revascularización siempre que la lesión traumática esté localizada, sea reconocible por arteriografía y que el resto del árbol vascular esté sano.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

La primera línea de tratamiento está integrada por los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo V (PDE₅), los agonistas dopaminérgicos, los dispositivos de vacío y la terapia psicosexual.

Inhibidores de la PDE5

La PDE₅ es una enzima que hidroliza la enzima guanosin monofosfato (GMP) en el tejido cavernoso del pene, convirtiéndola en GMP. La inhibición de la PDE₅ aumenta el nivel de GMP, lo que induce relajación de la musculatura cavernosa y vascular con la consiguiente vasodilatación y erección del pene. El sildenafil, vardenafil y tadalafil son inhibidores potentes, reversibles y competitivos de la PDE₅.

- *Sildenafil*. Es efectivo a los 30-60 minutos en presencia de estimulación sexual, su efecto se reduce tras una comida copiosa. Su vida media aproximada es de 4 horas.

Se comercializa en dosis de 25, 50 y 100 mg. Se recomienda iniciar el tratamiento con 50 mg, la dosis se modificará según los resultados y los efectos secundarios. Los ensayos clínicos demuestran beneficios significativos cuando se compara con placebo. Ha demostrado su utilidad frente a placebo en los casos de DE en pacientes diabéticos y sometidos a prostatectomía radical. Es el fármaco más conocido del grupo y el más seguro.

- *Vardenafilo*. Es efectivo a los 30 minutos en presencia de estimulación sexual, las comidas con alto contenido graso pueden hacer que disminuya su absorción. Sus propiedades farmacocinéticas y vida media son similares a sildenafil (4 horas aproximadamente). Se presenta en comprimidos de 5, 10 y 20 mg, la dosis de comienzo se establece en 10 mg y se adapta en función de resultados y efectos secundarios. Ha demostrado su utilidad frente a placebo en los casos de DE en pacientes diabéticos y sometidos a prostatectomía radical.
- *Tadalafilo*. Efectiva a los 30 minutos y en presencia de estimulación sexual. Su absorción no está alterada por los alimentos. Su estructura química es diferente de las dos anteriores. Tiene una vida media de 17,5 horas, lo que permite su toma hasta 24 horas antes de la actividad sexual. Se presenta en comprimidos de 10 y 20 mg. La dosis de inicio recomendable es la de 10 mg.

Tabla 16.2. Características de los inhibidores de la PDE₅

Parámetro	Sildenafil	Vardenafilo	Tadalafilo
Dosis oral en mg	25-100	44105	44105
Pico de concentración en minutos	60	40-60	120
Vida media en horas	39541	39572	17,5
Interacción con alimentos	Sí	Sí	No
Interacción con alcohol	No	No	No
Excreción	Heces 80% Orina 13%	Heces 91-95% Orina 2-6%	Heces 61% Orina 36%

Tomado de Viana Zulaica y Chantada Abal (2006).

Efectos secundarios

Los tres fármacos presentan efectos secundarios similares, la mayoría de ellos en relación con su acción vasodilatadora periférica. Los más frecuentes y comunes a todos ellos son: cefalea, rubor, congestión nasal y dispepsia. El sildenafil y vardenafilo pueden presentar alteraciones visuales (cambio en la percepción de los colores) en un porcentaje bajo de casos. El tadalafilo puede ocasionar dolor lumbar en una proporción igualmente baja de pacientes. Se ha observado una prolongación del intervalo Q-T con el vardenafilo lo que obliga a tener precaución en los pacientes que usen fármacos con este mismo efecto (quinidina, procainamida, sotalol y amiodarona). Los efectos secundarios suelen desaparecer tras su utilización continuada y la tasa de abandono por este motivo es similar a placebo.

Contraindicación absoluta en:

Los nitratos, tanto los utilizados con fines terapéuticos (nitrato de isosorbide y nitroglicerina) como con fines recreativos o estimulantes (amil nitrito), usados al mismo tiempo que los inhibidores de la PDE₅ pueden producir una hipotensión potencialmente mortal. Si un paciente desarrolla angina mientras utiliza un inhibidor de la PDE₅ ha de usar otro fármaco y nunca nitritos, si es necesaria la introducción de nitritos se realizará transcurridas 24 horas (48 si se trata de tadalafilo) y bajo observación clínica cuidadosa.

Contraindicaciones

- Isquemia coronaria activa.
- Insuficiencia cardiaca congestiva con tensión arterial baja.
- Precaución en varones con insuficiencia renal o hepática severa.
- Deben pasar más de 24 horas entra la toma de inhibidores de la PDE₅ y el uso de nitritos (48 horas si se trata de tadalafilo).
- No se debe usar en pacientes con retinitis pigmentaria.
- Asociación con antagonistas alfa adrenérgicos (usados para la hipertrofia benigna de próstata). Sildenafil: no asociar en dosis de 50 y 100 mg. Vardenafilo: contraindicación absoluta de asociación. Tadalafilo: se puede asociar a tamsulosina.

Los tres fármacos del grupo de inhibidores de la PDE₅ en gran medida se metabolizan por la vía del citocromo P450 CYP3A4, es recomendable ajustar la dosis cuando se usa asociado a otros inhibidores (como el ketoconazol y la eritromicina).

El tratamiento con inhibidores de la PDE₅ no es eficaz en todos los casos de DE, sin embargo ante el fracaso terapéutico es necesario revisar de nuevo la presencia de factores modificables, la interacción con otros fármacos, la dosificación adecuada, la ingesta de grandes cantidades de bebidas alcohólicas o alimentos, la ausencia de estimulación sexual o la presencia de dificultades de relación con la pareja.

Agonistas dopaminérgicos

- *Apomorfina sublingual*. Es un agonista dopaminérgico que actúa aumentando el estímulo proeréctil a través de la vía nerviosa hipotalámica. La absorción sublingual produce en poco tiempo una concentración plasmática adecuada y una rápida aparición de la acción, la erección se produce en una media de 1 a 19 minutos. El efecto secundario más importante es la náusea (7%). Los estudios post comercialización realizados con la apomorfina han demostrado que es más efectiva en pacientes con impotencia de carácter psicogénico y lesión orgánica leve, se reservará para los caso en los que estén contraindicados los inhibidores de la PDE₅.

Dispositivo de vacío

Genera una presión negativa que atrae la sangre venosa al pene, se mantiene la erección mediante una banda externa que se coloca en la base del pene para retener el flujo. No debe de usarse más de 30 minutos en cada ocasión. Es un dispositivo que se

acepta mejor en personas mayores con pareja estable. Los efectos adversos que presenta son dolor en el pene con sensación de adormecimiento y retraso en la eyaculación.

Terapia psicosexual

Los pacientes con problemas psicológicos pueden mejorar con la terapia psicosexual sola o combinada con tratamiento farmacológico. Los resultados de la terapia psicosexual son muy variables. Se remitirá para terapia psicológica a los pacientes que lo soliciten y a los que presentan trastornos psicológicos severos que no responden al tratamiento.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

Son la terapia intracavernosa y la terapia intrauretral.

- *Inyección intracavernosa.* Para el tratamiento mediante inyección intracavernosa el Alprostadilo (prostaglandina E₁) ha demostrado resultados significativos comparado con placebo. La erección aparece a los 5-15 minutos en el 60-90% de los casos, la duración depende de la dosis inyectada. Se recomienda usar entre 2,5 y 60 μg por inyección; se aconseja no aplicar más de tres inyecciones semanales con un período mínimo de 24 horas entre inyecciones. Su uso está contraindicado en varones con hipersensibilidad al fármaco y en los casos de riesgo de priapismo (leucemia, mieloma múltiple, policitemia o trombocitopenia). Como efecto indeseable se puede presentar erección prolongada, dolor en el pene y fibrosis. La dosis inicial de la inyección intracavernosa se debe aplicar bajo la supervisión directa de un profesional de la salud. Se debe advertir a los pacientes que acudan a la consulta del urólogo si una erección se prolonga más de cuatro horas, de no aplicar tratamiento inmediato se pueden provocar lesiones en el músculo intracavernoso de carácter irreversible. El tratamiento de la erección prolongada consiste en aspirar la sangre del pene con aguja hasta conseguir la flacidez. Si este tratamiento no es eficaz, o aparece de nuevo la erección, se recomienda la utilización de una inyección intracavernosa de 200 μg de fenilefrina cada cinco minutos que se aumentará a 500 μg si es necesario. No hay datos que nos permitan identificar a pacientes que tienen más riesgo de presentar erección prolongada durante el tratamiento (6%). Los pacientes que han presentado erección prolongada tras el uso de alprostadilo han de disminuir la dosis en las siguientes inyecciones.
- *Terapia intrauretral.* La prostaglandina E₁ se puede administrar en su presentación semisólida para aplicación intrauretral, es una alternativa menos invasiva que la inyección, los ensayos clínicos ofrecen buenos resultados frente a placebo, no hay estudios que comparen resultados del alprostadilo intrauretral frente al intracavernoso. Los efectos secundarios más frecuentes son la hipotensión y el dolor de pene. No está comercializado en España, sí en algunos países de Europa y en EE.UU.
- *Terapia tópica Alprostadilo.* Los ensayos clínicos que comparan la terapia tópica con alprostadilo frente a placebo ofrecen resultados limitados, se asocia a irritación de la piel del pene.
- Actualmente en España el alprostadilo sólo está disponible en la presentación intracavernosa.

TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA

- *Prótesis.* Puede ser una solución en los pacientes en los que han fracasado las medidas anteriores. Existen dos tipos de prótesis: una de ellas es hinchable (se utiliza en el 95% de los casos) y la otra está realizada con material maleable. Es un procedimiento invasivo, irreversible y con complicaciones como son la infección, la perforación del glándula y los fallos.
- *Mecánicos.* Hay situaciones en las que es el único recurso terapéutico como la DE secundaria a diabetes de larga evolución, donde la respuesta a inhibidores PDE₅ y a Alprostadilo es nula o muy baja. Existe la información de que los pacientes se muestran satisfechos con los resultados obtenidos aunque no hay ensayos clínicos de buena calidad que lo cuantifiquen.

EDUCACIÓN DE LA PERSONA CON DM2

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que compromete todos los aspectos de la vida diaria de la persona que la padece. Por consiguiente, el proceso educativo es parte fundamental del tratamiento del paciente diabético. Este facilita alcanzar los objetivos de control metabólico, que incluyen la prevención de las complicaciones a largo plazo, y permite detectar la presencia de la enfermedad en el núcleo familiar o en la población en riesgo. Gracias al proceso educativo, la persona con DM se involucra activamente en su tratamiento y puede definir los objetivos y medios para lograrlos de común acuerdo con el equipo de salud.

PROPÓSITOS BÁSICOS DEL PROCESO EDUCATIVO

- a) Lograr un buen control metabólico.
- b) Prevenir complicaciones.
- c) Cambiar la actitud del paciente hacia su enfermedad.
- d) Mantener o mejorar la calidad de vida.
- e) Asegurar la adherencia al tratamiento.
- f) Lograr la mejor eficiencia en el tratamiento teniendo en cuenta costo-efectividad, costo- beneficio y reducción de costos.
- g) Evitar la enfermedad en el núcleo familiar.

La educación debe hacer énfasis en la importancia de controlar los factores de riesgo asociados que hacen de la diabetes una enfermedad grave. Dichos factores son la obesidad, el sedentarismo, la dislipidemia, la hipertensión arterial y el tabaquismo.

Todos los pacientes tienen derecho a ser educados por personal capacitado. Por lo tanto es necesario formar educadores en el campo de la diabetes. Esta formación se debe impartir preferiblemente a personas que pertenezcan al área de la salud, pero también se le puede dar a miembros de la comunidad que demuestren interés y capacidad para desarrollar este tipo de actividades. Entre ellos se pueden destacar los profesionales de la educación, promotores comunitarios, cuerpos de voluntarios, personas con diabetes, familiares, etcétera. Es importante establecer un régimen de capacitación y de certificación que acredite a los integrantes del equipo de salud como “educadores en diabetes”. El Programa de la Declaración de las Américas para la Diabetes (DOTA) está promoviendo este tipo de actividad formativa en varios centros idóneos de Latinoamérica con un programa unificado. Debe hacerse una renovación periódica de la certificación con base en los resultados obtenidos en un lapso razonable.

El médico es y debe ser un educador. El mensaje que da en el momento de la consulta es de gran importancia, por esto se recomienda que dedique de tres a cinco minutos

de la consulta a los aspectos más importantes de la educación. Si el profesional dispone de enfermeras, nutricionistas, psicólogos, asistentes sociales o personal voluntario entrenado, la enseñanza y la educación pueden alcanzar mayor eficiencia. El médico o la persona responsable del equipo de salud deben identificar a los potenciales educadores y prestarles el apoyo necesario. Si todos los miembros del equipo multidisciplinario de atención diabetológica son educadores en diabetes, el control de la DM puede alcanzar su mayor eficiencia. Los medios masivos de comunicación desempeñan un papel muy importante en el proceso educativo a la comunidad.

Los conocimientos básicos sobre la diabetes, no sólo los relacionados con la patología sino aquellos referentes a la prevención y a la educación en diabetes, deben ser incorporados a los currículos de las facultades de medicina y ciencias de la salud. Igualmente, es necesario incorporar la educación como política de Estado en los programas nacionales de salud. Se debe adjudicar presupuesto a la educación de las personas con diabetes dentro de los programas oficiales de control y tratamiento de las enfermedades crónicas. Al mismo tiempo conviene buscar los aportes de la industria farmacéutica para este fin.

Es decisión del grupo de consenso de la ALAD promover acciones para educar a las personas con diabetes, a través del Programa de Educación de DM2 en Latinoamérica (PEDNID-LA). Los postulados generales de este programa han sido adoptados por el comité encargado de implementar la misión educativa de la Declaración de las Américas.

Los estándares y pautas mínimas para el establecimiento de programas de educación de personas con DM incluyen los siguientes aspectos:

ORGANIZACIÓN

El programa debe tener claramente definidos los objetivos por escrito, debe disponer de los recursos físicos, económicos y humanos necesarios y el personal debe tener definidos sus roles y tareas respectivas. El organigrama debe incluir un coordinador, un comité asesor y un grupo docente calificado. Se debe asegurar que el programa se desarrolle en forma regular y sistemática.

POBLACIÓN

El programa debe definir a la población que va a educar y sus necesidades, considerando el número potencial de usuarios, tipo de DM, edad, idioma, características regionales, grado de alfabetismo, etcétera.

PERSONAL

Debe disponer de un grupo multidisciplinario de atención diabetológica para la implementación de las guías de control y tratamiento de la diabetes. Este puede

constituirse en un equipo, unidad o centro de atención diabetológica, de acuerdo con el nivel y personal disponible. La OMS ha establecido los requisitos mínimos para cada uno de los niveles. El equipo básico debe estar conformado al menos por un médico y una nutricionista y/o enfermera, educadora o lego adecuadamente entrenado en educación.

El grupo deber tener un coordinador y reunirse periódicamente como mínimo tres veces al año para evaluar la marcha del programa.

CURRÍCULO

El contenido del programa de educación debe abarcar los siguientes puntos:

- Informar sobre las características, posibilidades terapéuticas y consecuencias de la enfermedad no tratada o mal tratada.
- Hacer énfasis en la importancia del plan de alimentación.
- Resolver las inquietudes del paciente que lo alejen de interpretaciones populares distorsionadas.
- Hacer énfasis en los beneficios de la actividad física.
- Insistir en la educación para la salud induciendo la adquisición de hábitos de vida saludables.
- Resaltar los beneficios del automonitoreo insistiendo en la enseñanza de las técnicas adecuadas.
- Clarificar acciones puntuales que orienten al paciente y a su familia acerca de cómo prevenir, detectar y tratar las emergencias.
- Explicar cómo detectar los síntomas y signos de las complicaciones crónicas, en particular de los pies.
- Jerarquizar la importancia de los factores de riesgo cardiovascular habitualmente asociados con su enfermedad.
- Considerar factores psicosociales y estrés, buscar el apoyo social y familiar y orientar sobre el mejor empleo de los sistemas de salud y recursos de la comunidad.
- Considerar algunos aspectos especiales como la higiene oral, métodos de anticoncepción y aspectos relacionados con el embarazo.

METODOLOGÍA

Las sesiones de educación pueden catalogarse de tipo grupal o individual. Estas últimas están orientadas a crear destrezas en ciertos aspectos puntuales, por ejemplo, el tipo de régimen de alimentación o cantidad y tipo de ejercicio que debe realizar dicha persona en particular, técnicas de automonitoreo, técnicas de aplicación y conservación de la insulina, uso del glucagón, manejo de la diabetes en circunstancias especiales como viajes, fiestas, crisis de hipoglucemia, etcétera.

La acción educativa debe valerse de material audiovisual y escrito con el mayor número de gráficos e ilustraciones. Los programas deben nacer de la realidad de

cada región, por lo tanto debe evitarse importar programas de otras partes, que aunque sean de excelente calidad no siempre son aplicables al medio no sólo por su lenguaje sino porque son diseñados para otro ambiente sociocultural.

Algunas pautas claves durante las sesiones de educación son:

- Escuchar las inquietudes del paciente.
- Manejar un lenguaje directo, apropiado y con ambientación (autóctono).
- Hacer participar a todo el equipo de salud.
- Incorporar a la familia y a su entorno inmediato en el proceso educativo.
- Controlar la eficacia y eficiencia de las medidas de educación y de la enseñanza de las destrezas.
- Trazar objetivos reales, derivados del conocimiento de la población y de experiencias (metas alcanzables).
- Valorar periódicamente los cambios de actitudes del paciente que reflejan la interpretación y puesta en práctica de las enseñanzas recibidas.

EVALUACIÓN

Es necesario conformar un comité de evaluación que permita determinar los logros alcanzados. La evaluación utilizará criterios científicos e indicadores de conocimientos, destrezas, actitudes, adherencia y efectos a nivel bioquímico, clínico y económico a corto, mediano y largo plazo. La DOTA está patrocinando un programa de control de calidad de la atención diabetológica (QUALIDIAB) cuya sede está en La Plata (Argentina), pero se ha extendido a varios países de Latinoamérica.

DECLARACIÓN DE LAS AMÉRICAS

PREÁMBULO

La diabetes mellitus es una pandemia en aumento. En las Américas, se calcula que en 1996 viven unos 30 millones de personas con diabetes, lo que equivale a más de la cuarta parte del total de casos mundiales. Se prevé que para el año 2010 el número de casos en las Américas llegará a 45 millones, si se tiene en consideración el envejecimiento demográfico de las poblaciones y las tendencias en los principales factores de riesgo relacionados con el proceso de modernización que está ocurriendo en todos los países en desarrollo. Asimismo, ciertos grupos étnicos en las Américas presentan una mayor incidencia y prevalencia de diabetes.

En las Américas, la diabetes es un grave problema de salud pública y de alto costo que aqueja a todos, sin distinguir edades o niveles socioeconómicos. Hay millones de personas que no saben que tienen la enfermedad y otras tantas que, a pesar de que se les ha diagnosticado, no reciben el tratamiento apropiado. Se subestima la repercusión de la diabetes sobre las sociedades y las personas. Las personas con diabetes cuya enfermedad está mal controlada tienen un riesgo mayor y una incidencia elevada de ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares, ceguera, insuficiencia renal, amputación de piernas y muerte prematura. La diabetes no solo acorta la vida productiva, sino que tiene serias repercusiones sobre la calidad de vida del enfermo y la de su familia. Hay datos científicos que demuestran claramente que es posible evitar gran parte de este sufrimiento humano.

La diabetes, esencialmente cuando está mal controlada, puede representar una pesada carga económica para el individuo y la sociedad. La mayoría de los costos directos de la diabetes provienen de las complicaciones, que a menudo es posible reducir, aplazar o, en ciertos casos, prevenir. Dependiendo del país, los cálculos indican que la diabetes puede representar entre el 5% y el 14% de los gastos de salud.

La pobreza perjudica el tratamiento de la diabetes. Disminuye las probabilidades de obtener un diagnóstico acertado e influye en la calidad de la educación recibida, en lo apropiado del tratamiento y en el acceso a él, así como el riesgo de que surjan graves complicaciones. Es necesario hacer frente a estas inquietudes al formular estrategias y programa de prevención y control de la diabetes en todos los países.

A menos que se haga frente a estas tendencias mediante respuestas multisectoriales más estratégicas e integradas, se observará el consiguiente aumento de complicaciones graves y costosas, lo que a su vez acarreará deterioro de la calidad de vida y muerte prematura debida a la diabetes.

Gracias a los conocimientos y la tecnología actuales, es posible promover la salud y prevenir las complicaciones en las personas con diabetes mediante un buen control de la glucemia y modificando los factores de riesgo cardiovascular. Con relación a lo que

ahora se conoce acerca de las posibilidades de prevenir esta enfermedad y la eficacia del tratamiento clínico, lo que se hace actualmente para su manejo en todos los países dista mucho de lo que sería posible lograr. Lamentablemente, muchas personas con diabetes no son atendidas. Por otra parte, muchos de quienes tienen acceso a la asistencia sanitaria no reciben la calidad de atención que sería posible prestar aun cuando los recursos sean modestos. Hay oportunidades para reorientar los recursos que ya se han asignado a este problema creciente, de manera que se reduzca la tasa de aumento y frecuencia de las complicaciones y se mejore la calidad de vida para todas las personas con diabetes y sus familias. También hay oportunidades para mejorar la asistencia y al mismo tiempo bajar el costo por paciente, prestando atención al desarrollo y la utilización más adecuada de la asistencia ambulatoria y comunitaria. Igualmente importante es la necesidad de incluir a las personas con diabetes en el equipo de asistencia de la salud para que estos logren un mayor grado de autocuidado y de calidad de vida.

Reconocer a la diabetes como una prioridad de salud nacional y verlas por que los recursos que se le asignen den el máximo rendimiento posible en materia de eficacia, eficiencia y calidad de vida, redundará en beneficio de la salud, la economía y la sociedad de todos los países.

Si se quiere dar un vuelco a la situación actual para mejorarla, es necesario apoyarse en una visión, en un plan y en el compromiso de todos los países de las Américas de acometer la gran empresa que nos espera a medida que nos acercamos al año 2000 y más allá.

VISIÓN

Mejorar, para el año 2000 y más allá, la salud de las personas de las Américas aquejadas de la diabetes o en riesgo de contraerla.

PLAN

Para que esta visión se haga realidad, todos los países deberían adoptar el siguiente plan estratégico general.

1. Reconocer a la diabetes como un problema de salud pública que es grave, común, creciente y costoso. Cada país debe determinar la verdadera carga epidemiológica y económica de la diabetes como base para establecer cuál será la prioridad que se le asigne en el programa nacional de salud.
2. Formular estrategias contra la diabetes que incluyan metas, indicadores de proceso y medidas de resultado específicas y apropiadas. En lo posible, esto deberá incluir referencias a la cantidad, la calidad y a los plazos.
3. Formular y llevar a la práctica un programa nacional contra la diabetes que incluya prestación de servicios de salud de calidad, promoción de estilos de vida saludable y prevención de las enfermedades, con mirar a reducir la morbilidad y la mortalidad de las personas

con diabetes y mejorar su calidad de vida. Este programa nacional contra la diabetes puede ser autónomo o integrado con programas afines de enfermedades no transmisibles.

4. Asignar recursos suficientes, apropiados y sostenibles para la prevención de la diabetes cuando sea posible, el manejo de la enfermedad, el manejo y prevención de sus complicaciones y auspiciar investigaciones relevantes. Debe promoverse la adquisición de aptitudes de gestión a todos los niveles para impulsar el uso más eficaz y eficiente de dichos recursos.
5. Diseñar y llevar a la práctica un modelo de asistencia sanitaria integrada que incluya tanto a las personas con diabetes como a los profesionales de la salud y a una amplia gama de personas del sistema de salud. Este modelo combina la atención y la educación, vela por la comunicación de la información a todos los niveles pertinentes y abarca mejoras continuas de la calidad. Debe asignarse particular importancia a la atención primaria de la salud para lograr el diagnóstico temprano, el tratamiento adecuado y la atención de seguimiento. Deben introducirse lineamientos para la práctica clínica, de tal manera que la calidad de atención sea uniforme y facilite su cumplimiento.
6. Velar por que se ponga al alcance de todas las personas con diabetes un suministro asequible de insulina y otros medicamentos, así como de otros productos necesarios para tratar adecuadamente la diabetes y prevenir complicaciones discapacitantes.
7. Velar por que las personas con diabetes puedan adquirir los conocimientos y aptitudes que los faculten para el autocuidado de su enfermedad crónica. Velar por que el equipo de salud tenga las aptitudes y los conocimientos especiales necesarios para atender a las personas con diabetes.
8. Crear asociaciones nacionales con miras a mejorar los conocimientos del público y el bienestar de las personas con diabetes y contar con un medio para participar en la elaboración de los programas nacionales contra la diabetes. Al reconocer el problema de la discriminación que afecta a muchas personas que padecen de diabetes, una de las funciones clave que deben cumplir esas asociaciones es promover un entorno favorable para las personas con diabetes y abogar la equidad social. Otra función clave es apoyar y promover investigaciones que puedan generar nuevos conocimientos sobre la diabetes. Esta información podrá traducirse en una mejor atención de salud y en mejores formas de prevenir la diabetes y sus complicaciones.
9. Concebir e implantar un sistema común de información sobre la diabetes en las Américas para documentar y hacer el seguimiento del logro de mejor salud para las personas con diabetes. Los datos obtenidos aportarán información destinada a establecer y mejorar la atención de pacientes, así como optimizar los sistemas para la entrega de servicios y los recursos para programas futuros.
10. Promover alianzas entre los principales interesados involucrados en lograr una mejor salud para todas las personas con diabetes. La colaboración continua entre todos los interesados es esencial para cumplir esta misión.

COMPROMISO

Todos los países de las Américas invertirán en la prevención y control de la diabetes, como una demostración práctica de la aplicación de la estrategia mundial de salud para todos.

La Declaración de las Américas sobre la Diabetes ha sido respaldada por la Organización Panamericana de la Salud como guía para la elaboración de programas nacionales.

Bogotá, 7 de agosto de 1990

BIBLIOGRAFÍA

ADLER, Amanda I.; Irene M. STRATTON, H. Andrew W. NEIL, John S. YUDKIN, David R. MATTHEWS, Carole A. CULL, Alex D. WRIGHT, Robert C. TURNER y Rury R. HOLMAN
2000 “Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study”. *British Medical Journal* 321 (7258): 412-419. London British Medical Association

AIR, E. L. y B. M. KISSELA

2007 “Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: Epidemiology and possible mechanisms”. *Diabetes Care* 30 (12): 3131-3140. The American Diabetes Association.

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.

2002 “Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)”. *Journal of the American Medical Association* 288 (23): 2981-2997. [erratum en JAMA. 289 (2): 178 (2003) y JAMA 291 (18): 2196 (2004)]. Chicago, American Medical Association.

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS.

2003 “American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical use of dietary supplements and nutraceuticals”. *Endocrine Practice* 9 (11): 417-470. Jacksonville, American Association of Clinical Endocrinologists.

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AD HOC TASK FORCE FOR STANDARDIZED PRODUCTION OF CLINICAL PRACTICE GUIDELINES.

2004 “American Association of Clinical Endocrinologists protocol for standardized production of clinical practice guidelines”. *Endocrine Practice* 10 (4): 353-361. Jacksonville, American Association of Clinical Endocrinologists.

AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY

2002 “American College of Endocrinology consensus statement on guidelines for glycemic control”. *Endocrine Practice* 8 (Supl. 1): 5-11. Jacksonville, American Association of Clinical Endocrinologists.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

2002 “The prevention or delay of type 2 diabetes”. *Diabetes Care* 25 (4): 742-749. The American Diabetes Association, Inc.

2007 “Standards of Medical Care in Diabetes – 2007”. *Diabetes Care* 30 (Sup. 1): S4-S41. The American Diabetes Association.

2007 “Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus”. *Diabetes Care* 30 (Sup. 1): S42-S47. The American Diabetes Association.

2007 “Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association”. *Diabetes Care* 30 (Sup. 1): S48-S65. The American Diabetes Association.

2008 “Standards of Medical Care in Diabetes – 2008”. *Diabetes Care* 31(Sup. 1): S12 - S54. The American Diabetes Association.

- BARACCO MAGGI, Rossana; Salim MOHANNA BARRENECHEA y Segundo SECLÉN SANTISTEBAN
2006 “Determinación de la sensibilidad a la insulina usando el método HOMA en poblaciones adultas habitantes de grandes alturas y a nivel del mar”. *Revista Médica Herediana* 17 (4): 206-211. Lima, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- BROWN, Morris J.; Christopher R. PALMER, Alain CASTAIGNE, Peter W. de LEEUW, Giuseppe MANCIA, Talma ROSENTHAL y Luis M. RUILOPE
2000 “Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT).” *The Lancet* 356 (9227): 366-372. [erratum en *The Lancet* 356 (9228): 514]. Lancet Publishing Group.
- BRENNER, Barry M.; Mark E. COOPER, Dick de ZEEUW, William F. KEANE, William E. MITCH, Hans-Henrik PARVING, Giuseppe REMUZZI, Steven M. SNAPINN, Zhonxin ZHANG y Shahnaz SHAHINFAR
2001 “Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy”. *The New England Journal of Medicine* 345 (12): 861-869. Boston, Massachusetts Medical Society.
- BROTONS, F.B.; J. C. CAMPOS, R. GONZÁLEZ CORREALES, A. MARTÍN MORALES, I. MONCADA y J. M. POMEROL
2004 “Core document on erectile dysfunction: key aspects in the care of a patient with erectile dysfunction”. *International Journal of Impotence Research* 16 (Supl. 2): S26-S39 [Medline] London, International Society for Impotence Research.
- CANOVA, Carlos; Omar CASTAÑEDA, Emmanuel COLOMA, Rubén CRUZADO y Edgar DÍAZ
2002 “Resistencia a la insulina”. *Revista Peruana de Endocrinología y Metabolismo* 5 (1-2): 23-32. Lima, Sociedad Peruana de Endocrinología.
- CÁRDENAS DELGADO, Yony Elizabeth y Gary Raúl MOLERO TEJEIRA
2003 “Pie diabético: factores de riesgo predisponentes en diabéticos tipo 2 de ESSALUD del Cusco – 2002”. *SITUA* 12 (22): 16-21. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION
2005 *National Diabetes Fact Sheet: Unites States 2005*. Disponible en: http://www.ndep.nih.gov/diabetes/pubs/2005_National_Diabetes_Fact_Sheet.pdf
- COLHOUN, Helen M.; D. John BETTERIDGE, Paul N. DURRINGTON, Graham A. HITMAN, H. Andrew W. NEIL, Shona J. LIVINGSTONE, Margaret J. THOMASON, Michael I. MACKNESS, Valentine CHARLTON-MENYS y John H. FULLER
2004 “Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial”. *The Lancet* 364 (9435): 685-696. Lancet Publishing Group.
- COPE, Dennis W.
2008 “The sexual history and approach to the patient with sexual dysfunction”. *UpToDate*, publicación electrónica. Washington D.C., UpToDate, Inc. [Disponible en <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~g9OOHMXyP8LQ>]
- DELGADO ROSPIGLIOSI, Juan Luis, Segundo Nicolás SECLÉN SANTISTEBAN y Eduardo GOTUZZO HERENCIA,
2006 “Tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus: un estudio epidemiológico y clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia”. *Revista Médica Herediana* 17 (3): 132-140. Lima, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

DELGADO TORRES, Leonidas; César DELGADO TORRES, Duilio FUENTES DELGADO, Juan VERA ASPILCUETA, Fernando BELTRÁN CASTAÑEDA, César DELGADO BUTRÓN, Julio FARFÁN ASPILCUETA y Ernesto BELLIDO POSTIGO

2002 “Relación entre glicohemoglobina pie diabético y otras complicaciones”. *Revista Peruana de Endocrinología y Metabolismo* 5 (1-2): 61-68. Lima, Sociedad Peruana de Endocrinología.

DEWITT, Dawn. E. y David C. DUGDALE

2003 “Using new insulin strategies in the outpatient treatment of DM”. *Journal of the American Medical Association* 289 (17): 2265-2269.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP (DCCT)

1993 “The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus”. *The New England Journal of Medicine* 329 (14): 977-986. Boston, Massachusetts Medical Society.

DIABETES PREVENTION PROGRAM (DPP) RESEARCH GROUP (DPP)

2002 “Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin”. *The New England Journal of Medicine* 346 (6): 393-403. Boston, Massachusetts Medical Society.

2002 “The Diabetes Prevention Program (DPP): Description of lifestyle intervention”. *Diabetes Care* 25 (12): 2165-2171. The American Diabetes Association, Inc.

DONNELLY, Richard; Alistair M. EMSLIE-SMITH, Iain D. GARDNER y Andrew D. MORRIS

2000 “ABC of arterial and venous disease: Vascular complications of diabetes”. *British Medical Journal* 320 (72-41): 1062-1066. London, British Medical Association.

ESTACIO, Raymond O.; Barrett W. JEFFERS, William R. HIATT, Stacy L. BIGGERSTAFF, Nancy GIFFORD y Robert W. SCHRIER

1998 “The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension”. *The New England Journal of Medicine* 338 (10): 645-652. Boston, Massachusetts Medical Society.

EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY

2008 *EAU Urological Guidelines and Practice Recommendations*. The European Association of Urology.

EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS

1997 “Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus”. *Diabetes Care* 20 (7): 1183-1197. The American Diabetes Association, Inc.

FAZIO, Luke, y Gerald BROCK

2004 “Erectile dysfunction: management update”. *Canadian Medical Association Journal* 170 (9): 1429-1437. Ottawa, Canadian Medical Association.

FELDMAN, H. A.; I. GOLDSTEIN, D. G. HATZICHRISTOU, R. J. KRANE Y J. B. MCKINLAY

1994 “Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study”. *The Journal of Urology* 151 (1): 54-61. Hagerstown, Md., Lippincott Williams & Wilkins

- GALGANI F, José y Erik DIAZ B.
2000 "Obesidad y ácidos grasos en la etiología de la resistencia insulínica". *Revista Médica de Chile* 128 (12): 1354-1360.
- GEISS, Linda S.; William H. HERMAN Y Philip J. SMITH
1995 "Mortality in non-insulin-dependent diabetes". En: *Diabetes in America*, pp. 233-257, 2da. edición. National Diabetes Data Group. National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- GOLDBERG, Ronald B.; Margot J. MELLIES, Frank M. SACKS, Lemuel A. MOYÉ, Barbara V. HOWARD, William James HOWARD, Barry R. DAVIS, Thomas G. COLE, Marc A. PFEFFER y Eugene BRAUNWALD
1998 "Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial". *Circulation* 98 (23): 2513-2519. Dallas, American Heart Association, Council on Arteriosclerosis (American Heart Association) y American Heart Association
- HAFNER, S.; C. GONZALEZ, H. MIETTINE, E. KENNEDY y M. DTERN
1996 "A prospective analysis of the HOMA model" *Diabetes Care* 19 (10): 1138-1141. The American Diabetes Association, Inc.
- HANSSON, Lennart; Thomas HEDNER, Per LUND-JOHANSEN, Sverre Erik KJELDSSEN, Lars H. LINDHOLM, Jan Otto SYVERTSEN, Jan LANKE, Ulf DE FAIRE, Björn DAHLÖF y Bengt E. KARLBERG
2000 "Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study". *The Lancet* 356 (9227): 359-365. Lancet Publishing Group.
- HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION (HOPE) STUDY INVESTIGATORS
2000 "Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy". *The Lancet* 355 (9200): 253-259. [erratum en *The Lancet* 356 (9332): 860. 2000]. Lancet Publishing Group.
- HEART PROTECTION COLLABORATIVE GROUP (Collins, R, J. Armitage, S. Parish, P. Sleight y R. Peto)
2003 "MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial". *The Lancet* 361 (9374): 2005-2016. Lancet Publishing Group.
- HOSTETTER, Thomas H.
2001 "Prevention of End-Stage Renal Disease Due to Type 2 Diabetes". *The New England Journal of Medicine* 345 (12): 910-912. Boston, Massachusetts Medical Society.
- KOSTIS, John B.; Graham JACKSON, Raymond ROSEN, Elizabeth BARRETT-CONNOR, Kevin BILLUPS, Arthur L. BURNETT, Culley CARSON III, Melvin CHEITLIN, Robert DEBUSK, Vivian FONSECA, Peter GANZ, Irwin GOLDSTEIN, Andre GUAY, Dimitris HATZICHRISTOU, Judd E. HOLLANDER, Adolph HUTTER, Stuart KATZ, Robert A. KLONER, Murray MITTLEMAN, Francesco MONTORSI, Piero MONTORSI, Ajay NEHRA, Richard SADOVSKY y Ridwan SHABSIGH
2005 "Sexual Dysfunction and Cardiac Risk (the Second Princeton Consensus Conference)". *The American Journal of Cardiology* 96 (2): 313-321. Excerpta Medica.
- LAHSEN M., Rodolfo y Claudio LIBERMAN G.
2003 "Prevención de Diabetes Mellitus Tipo 2". *Revista Chilena de Nutrición* 30 (2): 80-90. Santiago, Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología.
- LASKER, Roz D.
1993 "The diabetes control and complications trial -- Implications for policy and practice". *The New England Journal of Medicine* 329 (14): 1035-1036. Boston, Massachusetts Medical Society.

LEWIS, Edmund J.; Lawrence G. HUNSICKER, William R. CLARKE, Tomas BERL, Marc A. POHL, Julia B. LEWIS, Eberhard RITZ, Robert C. ATKINS, Richard ROHDE e Itamar RAZ

2001 “Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes”. *The New England Journal of Medicine* 345 (12): 851-860. Boston, Massachusetts Medical Society.

LINDHOLM, Lars H.

2003 “Major benefits from cholesterol-lowering in patients with diabetes”. Comentario a Heart Protection Study Collaborative Group, en *The Lancet* 361 (9374): 2005-2016. *The Lancet* 361 (9374): 2000-2001. Lancet Publishing Group.

LINDHOLM, Lars H.; Lennart HANSSON, Tord EKBOM, Björn DAHLÖF, Jan LANKE, Erland LINJER, Bengt SCHERSTÉLN, P.-O. WESTER, Thomas HEDNER y Ulf DE FAIRE

2000 “Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2”. *Journal of Hypertension* 18 (11): 1671-1675. London / New York, Gower Academic Pub.

LINDHOLM, Lars H.; Hans IBSEN, Björn DAHLÖF, Richard B. DEVEREUX, Gareth BEEVERS, Ulf DE FAIRE, Frej FYHRQUIST, Stevo JULIUS, Sverre E. KJELDSEN, Krister KRISTIANSSON, Ole LEDERBALLE-PEDERSEN, Markku S. NIEMINEN, Per OMVIK, Suzanne OPARIL, Hans WEDEL, Peter AURUP, Jonathan EDELMAN y Steven SNAPINN

2002 “Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol”. *The Lancet* 359 (9311): 1004-1010. Lancet Publishing Group.

MACÍÁ BOBES, Carmen, en colaboración con Aránzazu RONZÓN FERNÁNDEZ y Elisa FERNÁNDEZ GARCÍA

2008 “Revision crítica de las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes sobre antiagregación, diabetes y prevención cardiovascular primaria”. *Siicsalud*, publicación electrónica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), Buenos Aires. Disponible en <http://www.siicsalud.com/dato/experto.php/94988>

MARKOU, Spiros; Petro PERIMENIS, Kostis GYFTOPOULOS, Anastasios ATHANASOPOULOS y Geoge BARBALIAS

2004 “Vardenafil (Levitra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of clinical trial reports”. *International Journal of Impotence Research* 16 (6): 470-478.

MARTÍN MORALES, A.; J. J. SÁNCHEZ CRUZ, I. SÁENZ DE TEJADA, L. RODRÍGUEZ VELA, Fernando JIMÉNEZ CRUZ J. y R. BURGOS RODRÍGUEZ

2001 “Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina Study”. *The Journal of Urology* 166 (2): 569-574. Lippincott Williams & Wilkins.

MARTIN MORALES, Antonio; Fernando MEIJIDE, Nicolás GARCÍA, Maite ARTES y Ana MUÑOZ

2007 “Efficacy of Vardenafil and Influence on Self-Esteem and Self-Confidence in Patients with Severe Erectile Dysfunction”. *Journal of Sexual Medicine* 4 (2): 440-447. International Society for Sexual Medicine.

MILLER, Thomas A.

2000 “Diagnostic evaluation of erectile dysfunction”. *American Family Physician* 61 (1): 95-104, 109-110. The American Academy of Family Physicians.

MONTAGUE, D. K.; J. P. JAROW, G. A. BRODERICK, R.R. DMOCHOWSKI, J. P. HEATON, T. F. LUE, A. J. MILBANK, A. NEHRA e I. D. SHARLIP

2005 “Erectile Dysfunction Guideline Update Panel. The management of erectile dysfunction: an AUA update”. *The Journal of Urology* 174 (1): 230-239. Hagerstown, Md., Lippincott Williams & Wilkins

- NATHAN, David M.
2002 "Initial management of glycemia in in Type 2 Diabetes Mellitus". *The New England Journal of Medicine* 347 (17): 1342-1349. Boston, Massachusetts Medical Society.
- NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (Adult Treatment Panel III).
2002 "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) final report". *Circulation* 106 (25): 3143-3421. American Heart Association, Inc.
- NEIRA SANCHEZ, Elsa Rosa y Segundo SECLÉN SANTISTEBAN
2002 "Estudio retrospectivo de la ocurrencia de accidente cerebrovascular en pacientes diabéticos". *Revista Médica Herediana* 11 (2): 54-61. Lima, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- NISSEN, Steven y Kathy WOLSKI
2007 "Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes". *The New England Journal of Medicine* 356 (24) :2457-2471. Boston, Massachusetts Medical Society.
- OHKUBO, Yasuo; Hideki KISHIKAWA, Eiichi ARAKI, Takao MIYATA, Satoshi ISAMI, Sadatoshi MOTOYOSHI, Yujiro KOJIMA, Naohiko FURUYOSHI y Motoaki SHICHIRI
1995 "Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study". *Diabetes Research and Clinical Practice* 28 (2): 103-117. Elsevier Ireland Ltd.
- PARVING, H. H.; H. LEHNERT, J. BROCHNER-MORTENSEN, R. GOMIS, S. ANDERSON y P. AMER
2001 "Effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes". *Ugeskr Laeger* 163 (40): 5519-5524. Den Alm Danske Laegerforening.
- PERIMENIS, Petro
2004 "La efectividad del sildenafil en hombres diabéticos con disfunción eréctil tratados en forma exitosa con autoinyección de drogas vasoactivas". *Siicsalud*, publicación electrónica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), Buenos Aires.
Disponibile en <http://www.siicsalud.com/dato/dat039/04914018.htm>
- PERIMENIS, P.; A. KONSTANTINOPOULOS, P. P. PERIMENI, K. GYFTOPOULOS, G. KARTSANIS, E. LIATSIKOS, A. ATHANASOPOULOS
2006 "Long-term treatment with intracavernosal injections in diabetic men with erectile dysfunction". *Asian Journal of Andrology* 8 (2): 219-224. Asian Society of Andrology.
- PERIMENIS, Petro; Spiros MARKOU, Kostis GYFTOPOULOS, Anastasios ATHANASOPOULOS, Kostas GIANNITSAS y Geoge BARBALIAS
2002 "Switching from long-term treatment with self-injections to oral sildenafil in diabetic patients with severe erectile dysfunction". *European Urology* 41 (4): 387-391. European Association of Urology.
- PULL, J. A.; E. ZORRILLA, M. N. JADZINSKY y J. V. SANTIAGO
1992 *Diabetes mellitus. Complicaciones crónicas*. México, Interamericana McGraw-Hill.
- PYORALA K.; T. R. PEDERSEN, J. KJEKSHUS, O. FAERGEMAN, A. G. OLSSON y G. THORGEIRSSON
1997 "Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)" *Diabetes Care* 20 (4): 614-620. [erratum en *Diabetes Care* 20 (6): 1048]. The American Diabetes Association, Inc.

- REICHARD, Per; Bengt-Yngve NILSSON y Urban ROSENQVIST
 1993 “The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of Diabetes Mellitus”. *The New England Journal of Medicine* 329 (5): 304-309. Boston, Massachusetts Medical Society.
- RODRÍGUEZ LAY, Giovanna
 2003 “Insulinoterapia”. *Revista Médica Herediana* 14 (3): 140-144. Lima, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- ROSEN R. C.; J. C. CAPPELLERI, M. D. SMITH, J. LIPSKY y B. M. PEÑA
 1999 “Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction”. *International Journal of Impotence Research* 11 (6): 319-326. Nature Publishing Group.
- ROSEN R.; A. RILEY, G. WAGNER, I. H. OSTERLOH, J. KIRKPATRICH y A. MISHRA
 1997 “The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction”. *Urology* 49 (6): 822-830. Elsevier Science.
- ROTHER, Kristina I.
 2007 “Diabetes Treatment — Bridging the Divide”. *The New England Journal of Medicine* 356 (15): 1499-1501. Boston, Massachusetts Medical Society.
- SÁNCHEZ-CRUZ, J. J.; A. CABRERA-LEÓN, A. MARTÍN-MORALES, A. FERNÁNDEZ, R. BURGOS y J. REJAS
 2003 “Male erectile dysfunction and health-related quality of life”. *European Urology* 44 (2): 245-253. European Association of Urology.
- SECLÉN SANTISTEBAN, Segundo
 1996 “Aspectos epidemiológicos y genéticos de la diabetes mellitus en la población peruana”. *Revista Médica Herediana* 7 (4): 147-149. Lima, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
 2000 *La Diabetes Mellitus como problema de salud pública en el Perú*. Lima, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Instituto de Gerontología. Ed. New Graft, S.A.
- SECLÉN, S; M. Rojas, H. VALDIVIA, B. MILLONES, O. NUÑEZ, W. ZEGARRA y J. CARRIÓN
 1992 “Diabetes mellitus insulino dependiente en población de costa, sierra y selva del Perú”. *Revista Médica Herediana* 3 (3): 117-125. Lima, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- SETTER, Stephen M.; Jason L. ILTZ, Jack E. FINCHAM, R. Keith CAMPBELL, Danial E. BAKER
 2005 “Phosphodiesterase 5 Inhibitors for Erectile Dysfunction”. *The Annals of Pharmacotherapy* 39 (7-8): 1286-1295. Harvey Whitney Books Co.
- SEVER, PETER S.; NEIL R. POULTER, BJÖRN DAHLÖF, HANS WEDEL, RORY COLLINS, GARETH BEEVERS, MARK CAULFIELD, SVERRE E. KJELDSSEN, ARNI KRISTINSSON, GORDON T. MCINNES, JESPER MEHLSSEN, MARKKU NIEMINEN, EOIN O'BRIEN, JAN OSTERGREN
 2005 “Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—lipid-lowering arm (ASCOT-LLA)”. *Diabetes Care* 28 (5): 1151-1157. The American Diabetes Association, Inc.
- SPARK, Richard F.
 2008 “Evaluation of male sexual dysfunction”. *UpToDate*, publicación electrónica. Washington D.C., UpToDate, Inc. [Disponible en <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~UMtHErs9ipys6M>]
 2008 “Overview of male sexual dysfunction”. *UpToDate*, publicación electrónica. Washington D.C., UpToDate, Inc. [Disponible en <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~XJXYRTL24/fY>]

- 2008 "Treatment of male sexual dysfunction". **UptoDate**, publicación electrónica. Washington D.C., UpToDate, Inc.
[Disponible en <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~pava.3/Rrj5/Mk>]
- STRATTON, Irene M.; Amanda I. ADLER, H. Andrew W. NEIL, David R. MATTHEWS, Susan E. MANLEY, Carole A. CULL, David HADDEN, Robert C. TURNER y Rury R. HOLMAN
2000 "Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study". **British Medical Journal** 321 (7258): 405-412. London British Medical Association.
- TAPIA ZEGARRA, Gino Guillermo, Jesús Luis CHIRINOS CÁCERES y Lenibet Miriam TAPIA ZEGARRA
2000 "Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes diabéticos tipo 2 con infecciones adquiridas en la comunidad admitidos en los servicios de Medicina del Hospital Nacional Cayetano Heredia". **Revista Médica Herediana** 11 (3): 89-96. Lima, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- TATTI, P. M. PAHOR, R. P. BYINGTON, P. Di MAURO, R. GUARISCO, G. STROLLO y F. STROLLO
1998 "Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM". **Diabetes Care** 21 (4): 597-603. The American Diabetes Association, Inc.
- TICSE AGUIRRE, Ray; Jaime VILLENA CHAVEZ y RENÁN PIMENTEL VALDIVIA
2007 "Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de un hospital general". **Revista Médica Herediana** 18 (3): 129-135. Lima, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- TORRES ZAMUDIO, César
2003 "Insuficiencia renal crónica". **Revista Médica Herediana** 14 (1): 1-4. Lima, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP
1998 "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)". **The Lancet** 352 (9131): 837-853. [erratum en *The Lancet* 354 (9178): 602. 1999]. Lancet Publishing Group.
- UNTIVEROS MAYORGA, Charlton Fernando; Olga NUÑEZ CHAVEZ, Lenibet Miriam TAPIA ZEGARRA, y Gino Guillermo TAPIA ZEGARRA
2004 "Diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital II Essalud – Cañete: aspectos demográficos y clínicos". **Revista Médica Herediana** 15 (1): 19-23. Lima
- VIANA ZULAICA, Cristina y Venancio CHANTADA ABAL
2006 "Disfunción eréctil". **Guías Clínicas** 6 (3).
- VIERA, Antony J., Timoty L., CLENNEY, Donald W. SHEBEBBERGER y Gordon F. GREEN
1999 "Newer Pharmacologic Alternatives for Erectile Dysfunction". **American Family Physician** 60 (4): 1159-1174. The American Academy of Family Physicians.
- VILLANUEVA, Víctor
2003 "Complicaciones agudas de la diabetes mellitus". **Revista de Posgrado de la Via Cátedra de Medicina** 130: 19-24. Corrientes (Argentina), Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste.
- WALLACE, Tara M.; Jonathan C. LEVY y David R. MATTHEWS
2004 "Use and Abuse of HOMA Modeling". **Diabetes Care** 27 (6): 1487 - 1495. The American Diabetes Association, Inc.

WEBBER, Robyn

2004 "Erectile dysfunction". *Clinical Evidence* 2004 Dec. (12): 1262-1270.

WESPES, Eric, Edouard AMAR, Dimitrios HATZICHRISTOU, Kosta HATZIMOURATIDIS, Francesco MONTORSI, John PRYOR y Yoram VARDI

2006 "EAU Guidelines on Erectile Dysfunction: An Update". *European Urology* 49 (5): 806-815. European Association of Urology.

2008 ***Guidelines on Erectile Dysfunction***. European Association of Urology.

WING, Rena R.; Michael G. GOLDSTEIN, Kelly J. ACTON, Leann L. BIRCH, John M. JAKICIC, James F. SALLIS, Delia SMITH-WEST, Robert W. JEFFERY y Richard S. SURWIT

2001 "Behavioral science research in diabetes. Lifestyle changes related to obesity, eating behavior, and physical activity". *Diabetes Care* 24 (1): 117-123. The American Diabetes Association, Inc.

La Guía ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, publicada en el año 2007, puede ser consultada electrónicamente en el enlace siguiente:

<http://issuu.com/rubenroa/docs/guiasclinicasaladlatinoamerica2007>.

La “*Guía peruana de diagnóstico, control y
tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2*”

se terminó de imprimir en el
mes de noviembre del 2008
en los talleres gráficos de

Forma e Imagen
Av. Arequipa 4558
Miraflores, Lima

Esta publicación ha sido posible gracias a
MERCK SHARP & DOHME PERÚ

